

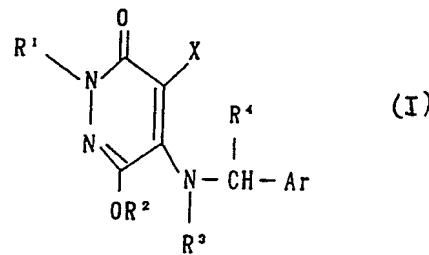


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 237/22, 401/12, 401/14 C07D 403/12, 405/12, 409/12 C07D 409/14, 413/12, 413/14 C07D 417/12, A61K 31/50	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/16314 (43) 国際公開日 1991年10月31日(31. 10. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00517		(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), SU, US.
(22) 国際出願日 1991年4月19日(19. 04. 91)		
(30) 優先権データ 特願平2/109914 1990年4月25日(25. 04. 90) JP		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)[JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 谷川啓造(TANIKAWA, Keizo)[JP/JP] 斎藤晃(SAITO, Akira)[JP/JP] 松本貴志(MATSUMOTO, Takashi)[JP/JP] 追田良三(SAKODA, Ryozo)[JP/JP] 〒274 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP) 水流添暢智(TSURUZOE, Nobutomo)[JP/JP] 鹿田謙一(SHIKADA, Ken-ichi)[JP/JP] 〒349-02 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 山本量三, 外(YAMAMOTO, Ryozo et al.) 〒101 東京都千代田区神田東松下町38番地 烏本鋼業ビル Tokyo, (JP)		

(54) Title : PYRIDAZINONE DERIVATIVE

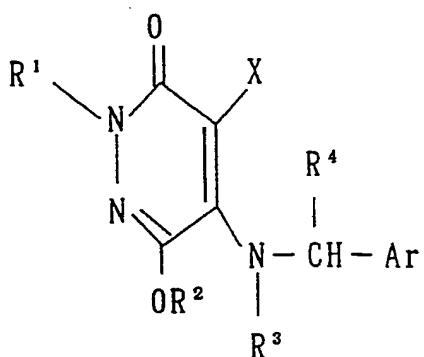
(54) 発明の名称 ピリダジノン誘導体



(57) Abstract

A compound of general formula (I) and optionally a pharmaceutically acceptable salt thereof if it can form any salt, a process for the production thereof, and a medicinal composition containing the same as the active ingredient. These compounds have potent antithrombotic, cardiotonic, vasodilatory and anti-SRS-A activities, so that they are useful for preventing or treating various thrombotic diseases, congestive failure, hypertension, asthma, immediate allergy and so forth.

(57) 要約



により表される化合物、または塩を形成し得る場合はその製薬上許容し得る塩及びその製造法並びにこれらを有効成分として利用することを特徴とする医薬組成物。

これらの化合物は強い抗血栓作用、強心作用、血管拡張作用、抗 S R S - A 作用を有し、各種の血栓性疾患、うっ血性心不全、高血圧症、喘息、即時型アレルギー疾患等の予防又は治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア
AU	オーストラリア
BB	ベルバードス
BE	ベルギー
BF	ブルキナ・ファソ
BG	ブルガリア
BJ	ベナン
BR	ブラジル
CA	カナダ
CF	中央アフリカ共和国
CG	コンゴー
CH	スイス
CI	コート・ジボアール
CM	カメルーン
CS	チェコスロバキア
DE	ドイツ
DK	デンマーク

ES	スペイン
FI	フィンランド
FR	フランス
GA	ガボン
GI	ギニア
GB	イギリス
GR	ギリシャ
HU	ハンガリー
IT	イタリー
JP	日本
KP	朝鮮民主主義人民共和国
KR	大韓民国
LI	リヒテンシュタイン
LK	スリランカ
LU	ルクセンブルグ
MC	モナコ
MG	マダガスカル

ML	マリ
MN	モンゴル
MR	モーリタニア
MW	マラウイ
NL	オランダ
NO	ノルウェー
PL	ポーランド
RO	ルーマニア
SD	スーダン
SE	スウェーデン
SN	セネガル
SU	ソビエト連邦
TD	チャード
TG	トーゴ
US	米国

明細書

ピリダジノン誘導体

技術分野

本発明は血小板凝集阻害作用、強心作用、血管拡張作用または、並びに抗SRS-A作用を有する新規な3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容されるその塩、その製造法並びにこれを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

1) 抗血栓剤分野

血小板凝集は病態との関連の面において、血栓形成に重要な役割を演じていることが明らかにされている。血栓形成が原因として発症する血栓症諸疾患としては脳血栓症、肺血栓症、心筋梗塞、狭心症、末梢動脈閉塞症などが主要なものとしてあげられ、これらはいずれも有用な薬剤開発が必要とされている疾患領域である。これら血栓症の予防および治療薬として血小板凝集阻害作用を有する抗血栓剤が注目されている。これまでアスピリンの効果が広く検討されており、さらに、最近になってチクロピジン、シロスタゾールが臨床開発されてきているが、効力の面でさらに強力な薬剤が望まれているのが現状である。

また、前記の血栓症諸疾患の他に、血小板との関わりが示唆されている疾患が種々指摘されている。これらの疾患として、腎炎や癌細胞転移等が挙げられるが、最近になって血小板機能の抑制作用を有する抗血栓剤のこれらを中心とした疾患に対する予防、治療効果に関し、広く研究が行われつつある〔ジャーナル・オブ・ロイヤル・カレッジ・オブ・フィジ

シャンズ (Journal of Royal College of Physicians)、7巻、1号、5～18頁、1972年；日本臨床、4巻、6号、130～136頁、1988年；アンチキャンサー・リサーチ (Anticancer Research)、6巻、543～548頁、1986年参照]。

2) 強心剤分野

心筋収縮力を増強する強心剤はうつ血性心不全治療薬として古くから用いられてきた。しかし、これまでのジギタリスに代表される強心配糖体、アミノフィリン、カテコールアミン類などの強心薬は副作用が強く、最近になって、ミルリノン、テノパミンなどの薬剤が臨床開発されている。

3) 血管拡張剤分野

血管拡張剤はこれまで数多くの薬剤が知られているが血小板凝集阻害作用など循環器用剤として好ましい作用を強力に兼ね備えたバランスの良い薬剤は少ないのが現状である。

4) 抗S R S - A 剤分野

S R S - A (Slow Reacting Substances of Anaphylaxis)はアレルギー反応の際に、ヒスタミン等と共に遊離するケミカルメディエーターであり、気道平滑筋を強力且つ持続的に収縮させる生理活性物質として古くからその存在は現象面から知られていた。

1979年に、S R S - A の本体はロイコトリエンC₄（以下、L T C₄という）、ロイコトリエンD₄（以下、L T D₄という）及びロイコトリエンE₄（以下、L T E₄という）〔総称してペプチドロイコトリエンと呼ぶ〕の混合物であることが解明された。

S R S - A は病態との関連の面から広範な研究が進められ

ており、その結果、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じんま疹、枯草熱等の即時型アレルギーとの関連が明らかとなりつつある。

更に、種々の炎症性疾患、虚血性心疾患等との関連も示唆されてきている。

従って、SRS-Aの作用を阻害する薬剤は LTC₄、LTD₄、LTE₄の何れか又はその混合物に起因する疾患の予防又は治療薬として期待できる。

従来、SRS-Aの作用を阻害する薬剤として、かなりの種類の薬剤が報告されている（ドラッグズ・オブ・ザ・フュウチャラー（Drugs of the Future），12巻，453～474頁，1987年；アニュアル・レポート・イン・メディシナルケミストリー（Annual Reports in Medicinal Chemistry），22巻，73～84頁，1987年；アニュアル・レビュウズ・イン・ファーマコロジカル・トキシコロジー（Annual Reviews in Pharmacological Toxicology），29巻，123～143頁，1989年参照）。

しかしながら、何れの薬剤も未だ臨床上実用化されるには至っていないのが現状である。

本発明の一般式〔I〕の6-ω-置換アルキレンオキシー-3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩と公知文献に記載された化合物との関係を以下に説明する。

(a) ドイツ特許公開公報 1670169号公報（以下、文献aという）には、3(2H)-ピリダジノンの2位が水素原子、脂肪族(aliphatic)、環状脂肪族(cycloaliphatic)、アラリファティック(araliphatic)又は芳香族(aromatic)基で、4位が

塩素原子、臭素原子で、5位がアラルキルアミノ基を含むアミノ基で及び6位が塩素原子、臭素原子、水酸基又は炭素数1～4のアルコキシ基で置換された3(2H)-ピリダジノン誘導体の記載がある。

しかし、3(2H)-ピリダジノン誘導体の合成法、農薬用途、医薬、染料その他の中間体としての用途の記載があるのみで、実施例、化合物の例示及び医薬的活性についての記載もない。

(b) 日本公開特許公報、特開昭58-183675号（以下、文献bという）には、2位が低級アルキル基で、4位が水素原子で、5位が置換ないし無置換アニリノ基で及び6位が水酸基又は低級アルコキシ基で置換された3(2H)-ピリダジノン誘導体の記載がある。

本3(2H)-ピリダジノン誘導体の用途としては、鎮痛作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗リウマチ作用が明示されているが、具体的な薬理活性については記載がない。

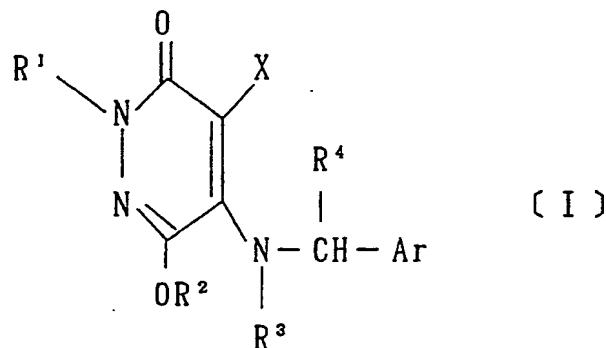
(c) 日本公開特許公報、特開昭63-30187号、ヨーロッパ特許公開公報0275997号（以下、文献cという）に本発明化合物と比較的類似した6-置換アルコキシ-5-置換ベンジルアミノ-3(2H)-ピリダジノン誘導体及びその抗SRS-A剤としての用途が記載されている。

発明の開示

本発明者は銳意検討を行った結果、意外にも文献a～cに開示されている何れの化合物とも異なる本発明の3(2H)-ピリダジノン誘導体及びその薬学的に許容しうる塩が、抗血栓剤、強心剤、血管拡張剤、または、及び抗SRS-A剤として、さらに優れた化合物であり、上述の各種血栓性諸疾患、うつ血性心不全、高血圧症または、及び喘息ないし即時型アレル

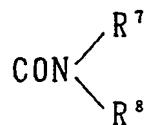
ギー疾患などの予防又は治療薬の活性成分になり得ることを見い出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式〔I〕



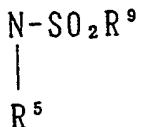
{式中、R¹は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～4のアルケニル基又は(CH₂)_nCO₂R⁵(nは1～4の整数を、R⁵は水素原子若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)を示す。

R²はA¹-Y¹(A¹は炭素数1～12の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、Y¹はCO₂R⁵(R⁵は前記に同じ。)、シアノ基、OR⁶(R⁶は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくはフェニル基を示す。)又はいずれの位置で置換してもよいチエニル基又はピリジル基、

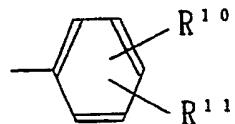


(R⁷及びR⁸はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～8の環状アルキル基、フェニル基若しくはいずれの位置で置換してもよいチアゾリル基又はチアジアゾリル基を示すか、R⁷及びR⁸が一緒になつて炭素数1～3の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はフェニル

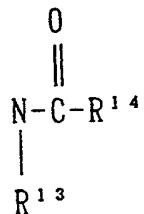
基で置換されていてもよい炭素数2～8のアルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルフォリン環を形成する。)、



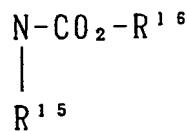
(R^5 は前記に同じ、 R^9 は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す。)、



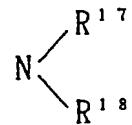
(R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、 OR^5 (R^5 は前記に同じ。)、 NHSO_2R^9 (R^9 は前記に同じ。)又は $\text{S(O)}_m-\text{R}^{12}$ (m は0～2の整数を、 R^{12} は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)を示す。但し、 R^{10} 及び R^{11} は同時に水素原子を示すことはない。)、



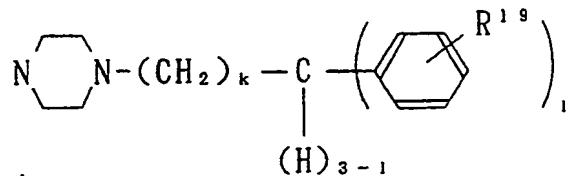
(R^{13} は水素原子を、 R^{14} はフェニル基を示すか、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になって炭素数1～3の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数2～8のアルキレンを形成する。)、



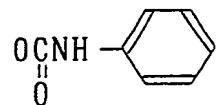
(R^{15} は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を、 R^{16} は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{15} 及び R^{16} が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、



(R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{17} 及び R^{18} が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、



(n は 1 又は 2、 k は 0 ~ 3 の整数を、 R^{19} は水素原子又はハロゲン原子を示す。) 又は



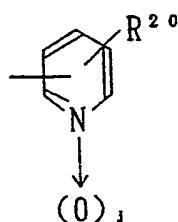
を示す。] を示すか；又は A^2-Y^2 (A^2 は酸素原子と Y^2 を結ぶ炭素鎖が炭素数 1 個の場合を除く炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアル

キル基で置換されていてもよい炭素数2～10のアルキレンを示し、Y²はフェニル基を示す。)を示す。

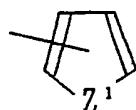
R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子若しくは炭素数1～3の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。

Xは塩素原子、臭素原子、水素原子又はシアノ基を示す。

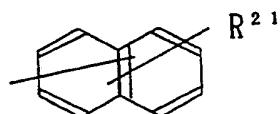
Arは



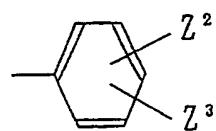
[jは0又は1を、R²⁰は水素原子、ハロゲン原子又はOR¹²(R¹²は前記と同じ。)を示す。]、



(Z¹は酸素原子又は硫黄原子を示す。)、

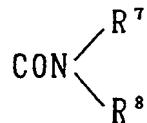


[R²¹は水素原子又はOR⁵(R⁵は前記と同じ。)を示す。]又は、

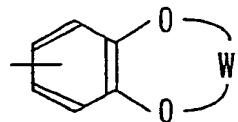


(Z²及びZ³はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素

数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、 OR^{22} (R^{22} は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 8 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)、 $O-A^1-Y^3$ (A^1 は前記と同じ、 Y^3 は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、 CO_2R^5 、



を示す (R^5 、 R^7 及び R^8 は前記に同じ。)。) 又は Z^2 及び Z^3 が一緒になってベンゼン環と共に



(W は炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキレンを形成する。) を示す。) を示す。}

で表わされる 3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩、その製造法並びにこれらを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

以下、上記一般式 (I) の本発明化合物における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X 及び Ar について説明する。

R^1 の具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-メトキシ

カルボニルエチル基、3-メトキシカルボニルプロピル基、4-メトキシカルボニルブチル基、エトキシカルボニルメチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、4-エトキシカルボニルブチル基、n-プロポキシカルボニルメチル基、i-プロポキシカルボニルメチル基、2-n-プロポキシカルボニルエチル基、2-i-プロポキシカルボニルエチル基、3-n-プロポキシカルボニルプロピル基、3-i-プロポキシカルボニルプロピル基、4-n-プロポキシカルボニルブチル基、4-i-プロポキシカルボニルブチル基、n-ブトキシカルボニルメチル基、i-ブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、2-n-ブトキシカルボニルエチル基、2-i-ブトキシカルボニルエチル基、2-sec-ブトキシカルボニルエチル基、2-t-ブトキシカルボニルエチル基、3-n-ブトキシカルボニルプロピル基、3-i-ブトキシカルボニルプロピル基、3-sec-ブトキシカルボニルプロピル基、3-t-ブトキシカルボニルプロピル基、4-n-ブトキシカルボニルブチル基、4-i-ブトキシカルボニルブチル基、4-sec-ブトキシカルボニルブチル基等が挙げられ、好ましくは水素原子、エチル基、i-プロピル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子を挙げることができる。

R^2 としては、 A^1-Y^1 又は A^2-Y^2 のタイプが挙げられる。ここで、 A^1 は炭素数1～12の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、 A^2 は酸素原子と Y^2 を結ぶ炭素鎖が炭素数1個の場合を除いて、炭素数1～3の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭

素数 2 ~ 10 のアルキレンを示す。

Y'の具体例としては、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、フェノキシ基、カルバモイル基、N-メチルアミノカルボニル基、N-エチルアミノカルボニル基、N-n-プロピルアミノカルボニル基、N-i-プロピルアミノカルボニル基、N-n-ブチルアミノカルボニル基、N-sec-ブチルアミノカルボニル基、N-t-ブチルアミノカルボニル基、N-シクロプロピルアミノカルボニル基、N-シクロペンチルアミノカルボニル基、N-シクロヘキシリアミノカルボニル基、N-シクロヘプチルアミノカルボニル基、N-フェニルアミノカルボニル基、N-2-チアゾリルアミノカルボニル基、N-4-チアゾリルアミノカルボニル基、N-5-チアゾリルアミノカルボニル基、N-2-チアジアゾリルアミノカルボニル基、N-5-チアジアゾリルアミノカルボニル基、1-アジリジンカルボニル基、1-アゼチジノカルボニル基、1-ピロリジノカルボニル基、1-ピペリジノカルボニル基、1-ホモピペリジノカルボニル基、1-(2, 5-ジメチル)ピロリジ

ノカルボニル基、1-(2, 6-ジメチル)ピペリジノカルボニル基、1-(3-フェニル)ピロリジノカルボニル基、1-(4-フェニル)ピペリジノカルボニル基、N-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基、N-n-プロピルスルホニルアミノ基、N-i-プロピルスルホニルアミノ基、N-n-ブチルスルホニルアミノ基、N-i-ブチルスルホニルアミノ基、N-sec-ブチルスルホニルアミノ基、N-t-ブチルスルホニルアミノ基、1-モルフオリノカルボニル基、N-フェニルスルホニルアミノ基、ベンゼン環上のオルト位、メタ位又はパラ位がメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されたN-置換フェニルスルホニルアミノ基若しくはベンゼン環上のオルト位、メタ位又はパラ位がメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、N-n-プロピルスルホニルアミノ基、N-i-プロピルスルホニルアミノ基、N-n-ブチルスルホニルアミノ基、N-i-ブチルスルホニルアミノ基、N-sec-ブチルスルホニルアミノ基、N-t-ブチルスルホニルアミノ基、N-フェニルスルホニルアミノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ベンゼン環上のオルト位、

メタ位又はパラ位がメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換されたN-置換フェニルスルホニルアミノ基、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、メチルスルホキシ基、エチルスルホキシ基、n-プロピルスルホキシ基、i-プロピルスルホキシ基、n-ブチルスルホキシ基、i-ブチルスルホキシ基、sec-ブチルスルホキシ基、t-ブチルスルホキシ基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i-プロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、i-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基又はt-ブチルスルホニル基で置換された置換フェニル基、若しくはN-フェニルカルボニルアミノ基、1-(2-オキソ)アゼチジニル基、1-(2-オキソ)ピロリジニル基、1-(2-オキソ)ピペリジニル基、1-(2-オキソ)ホモピペリジニル基、1-(2-オキソ-3,3-ジメチル)ピロリジニル基、1-(2-オキソ-5,5-ジメチル)ピロリジニル基、N-メトキシカルボニルアミノ基、N-エトキシカルボニルアミノ基、N-n-プロポキシカルボニルアミノ基、N-i-プロポキシカルボニルアミノ基、N-n-ブトキシカルボニルアミノ基、N-i-ブトキシカルボニルアミノ基、N-sec-ブトキシカルボニルアミノ基、N-t-ブトキシカルボニルアミノ基、3-(2-オキソ)オキサゾリジニル基、3-(2-オキソ-5,5-ジメチル)オキサゾリジニル基、3-(2-オキソ-4,4-

ー ジエチル) オキサゾリジニル基、 3 - (2 - オキソ - 5 ,
5 - ジエチル) オキサゾリジニル基若しくはメチル基、 エチ
ル基、 n - プロピル基、 i - プロピル基、 n - ブチル基、 i
- ブチル基、 sec - ブチル基、 t - ブチル基が任意に組み合
わされた N, N - ジ置換アミノ基、 1 - アゼチジノ基、 1 -
ピロリジノ基、 1 - ピペリジノ基、 1 - (2, 5 - ジメチル)
ピロリジノ基、 1 - (3, 4 - ジメチル) ピロリジノ基、 1
- (4, 4 - ジメチル) ピペリジノ基、 1 - (4 - フェニル
メチル) ピペラジノ基、 1 - (4 - ジフェニルメチル) ピペ
ラジノ基又はベンゼン環上のオルト位、 メタ位又はパラ位が
フッ素原子、 塩素原子、 臭素原子又はヨウ素原子で置換され
た 1 - (4 - 置換フェニルメチル) ピペラジニル基又は 1 -
(4 - ジ - 置換フェニルメチル) ピペラジニル基、 フェニル
アミノカルボキシル基又は上記で説明した N - 置換アミノカ
ルボニル基類上の鎖状ないし環状アルキル基、 フェニル基、
チアゾリル基又はチアジアゾリル基が任意に組み合わされた
N, N - ジ置換アミノカルボニル基、 又は上記で説明した N
- フェニルスルホニルアミノ基類、 N - アルキルスルホニル
アミノ基類又は N - アルコキシカルボニルアミノ基類の窒素
原子上にさらに炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基
が置換された N - アルキル - N - フェニルスルホニルアミノ
基類、 N, N - ジアルキルスルホニルアミノ基類又は N - ア
ルキル - N - アルコキシカルボニルアミノ基類若しくは上記
で説明した置換フェニル基類上のハロゲン原子、 鎖状のアル
キル基、 アシリルアミノ基、 ヒドロキシ基、 アルコキシ基、 N
- フェニルスルホニルアミノ基、 N - アルキルスルホニルア
ミノ基、 鎖状のアルキルチオ基、 又は鎖状のアルキルスルホ

ニル基の任意の組合せがベンゼン環上のオルト位、メタ位又はパラ位の任意の位置に置換したジ置換フェニル基類等が挙げられる。

γ^2 としてはフェニル基が挙げられる。

R^3 及び R^4 の具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基が挙げられ、好ましくは水素原子を挙げることができる。

Xの具体例としては、水素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基が挙げられ、好ましくは水素原子を除く各置換基が挙げられる。

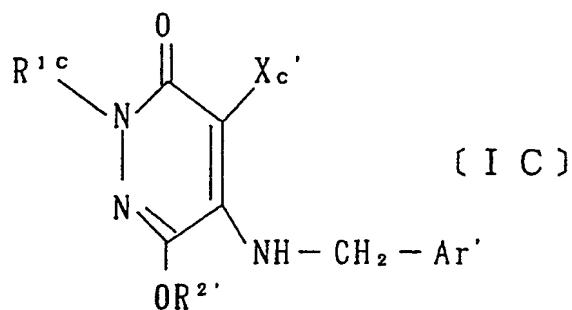
Arの具体例としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリジン環上の2位、3位、4位、5位又は6位がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基で置換された置換2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基若しくは上記で説明したピリジル基又は置換ピリジル基が対応するN-オキシドピリジル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ナフタレン環上の任意の位置がヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基又はt-ブトキシ基で置換された1-ナフチル基又は2-ナフチル基若しくは任意の位置及び組合せで次に示す1～2個の置換基で置換された置換フェニル基類が挙げられる。その置換基の具体例としては水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル

基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、水酸基、炭素数1～8の直鎖又は分枝鎖のアルキル基からなるアルコキシ基又は互いに隣合った2個の置換基が一緒になったジオキシメチレン、1,2-ジオキシエチレン、1,3-ジオキシプロピレンまたはO-A¹-Y³基が挙げられる。ここで、A¹は炭素数1～10の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを示し、Y³はフェニル基、ベンゼン環上のオルト位、メタ位又はパラ位がメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された置換フェニル基又は前記のY¹の項で説明したカルボキシル基、アルコキシカルボニル基、1-環状アミノカルボニル基、1-モルフォリノカルボニル基若しくは水素原子、直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基、フェニル基、チアゾリル基又はチアジアゾリル基のうちの2個の置換基が任意の組合せで窒素原子に置換したカルバモイル基、N-置換又はN,N-ジ置換アミノカルボニル基を示す。このうち、好ましいものとしては、3-ピリジル基又は3-置換-4-メトキシフェニルタイプを挙げることができるが、本発明はこれら具体例によって何ら限定されるものではない。

尚、上記説明において、nはノルマル、iはイソ、secはセカンダリー、tはターシャリーを意味する。

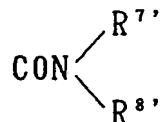
一般式〔I〕の本発明化合物における好ましい化合物としては、

一般式〔IC〕

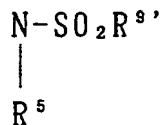


{式中、R^{1c}は水素原子を示す。

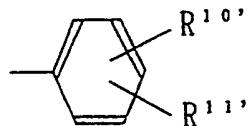
R^{2'} はA¹-Y^{3'} [A¹は炭素数1～12の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、Y^{3'}はCO₂R^{5'} (R^{5'}は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)]、



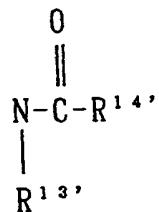
(R^{7'}及びR^{8'}はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～8の環状アルキル基又はフェニル基を示すか、R^{7'}及びR^{8'}が一緒になって炭素数1～3の直鎖のアルキル基又はフェニル基で置換されてもよい炭素数2～8のアルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルフォリン環を形成する。)、



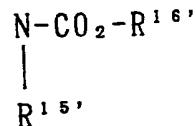
(R⁵は水素原子又は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示し、R^{9'}は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基を示す。)、



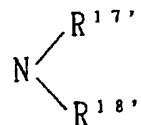
(R¹⁰ 及び R¹¹ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、OR⁵(R⁵は前記に同じ。)、NHSO₂R⁹ (R⁹ は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。) 又はS(O)_m-R¹²(mは0又は2を、R¹²は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。) を示す。但し、R¹⁰ 及び R¹¹ は同時に水素原子を示すことはない。)、



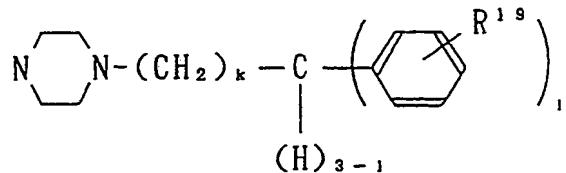
(R¹³ は水素原子を、R¹⁴ はフェニル基を示すか、R¹³ 及び R¹⁴ が一緒になって炭素数 2 ~ 5 のアルキレンを形成する。)、



(R¹⁵ は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を、R¹⁶ は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、R¹⁵ 及び R¹⁶ が一緒になって炭素数 2 ~ 6 のアルキレンを形成する。)、

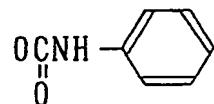


(R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{17} 及び R^{18} が一緒になって炭素数 2 ~ 6 のアルキレンを形成する。)、



(1 は 1 又は 2 を、 R^{19} は水素原子又はハロゲン原子を示す。)

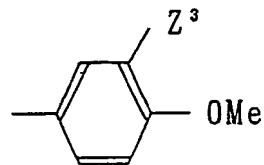
又は



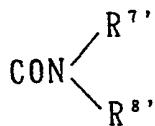
を示す。] を示すか；又は A^2-Y^2 (A^2 は酸素原子と Y^2 を結ぶ炭素鎖が炭素数 1 個の場合を除く炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを示し、 Y^2 はフェニル基を示す。) を示す。

Xc' は塩素原子、臭素原子又はシアノ基を示す。

Ar' は 3-ピリジル基又は



(Z^3 はハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、 OR^{22} (R^{22} は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 8 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。) 又は $O-A^3-Y^3$ (A^3 は炭素数 1 ~ 4 のアルキレンを、 Y^3 はフェニル基、 CO_2R^5 、



($\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ 及び $\text{R}^{8'}$ は前記に同じ。) を示す。) を示す。)

を示す。}

で表わされる化合物群を挙げることができる。

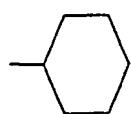
一般式 [I] の本発明化合物には、1～6個の不斉炭素原子に基づく光学異性体ないし立体異性体が包含される。

以下、本発明化合物である一般式 [I] で表される3(2H)-ピリダジノン誘導体および可能な場合は薬学的に許容し得るその塩に包含される代表的化合物を表 I に例示するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

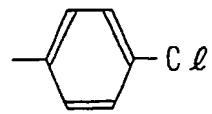
尚、表 I 中の n はノルマル、 i はイソ、 sec はセカンダリー、 Me はメチル基、 Et はエチル基、 Pr はプロピル基、 Bu はブチル基、 Pen はペンチル基、 Hex はヘキシル基、 Hep はヘプチル基、 Oct はオクチル基、 Ac はアセチル基、 Ph はフェニル基を意味する。

又、表 I 中の Q 1 ~ Q 1 0 8 は次の式で表される基である。

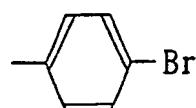
Q 1



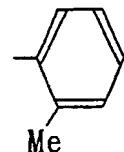
Q 2



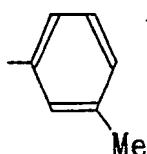
Q 3



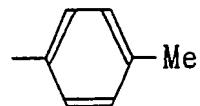
Q 4



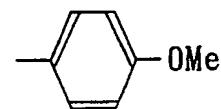
Q 5



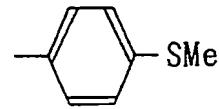
Q 6



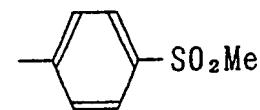
Q 7



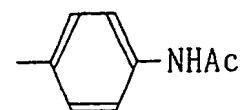
Q 8



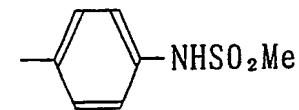
Q 9



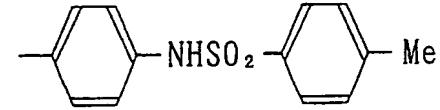
Q 10

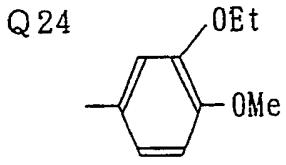
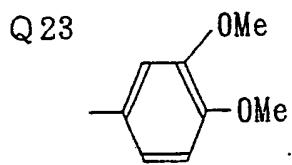
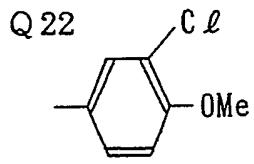
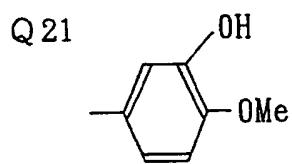
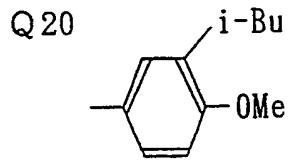
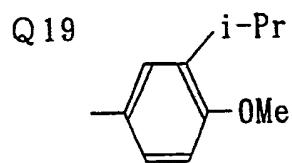
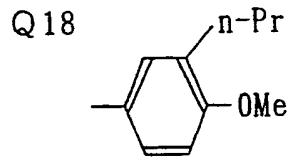
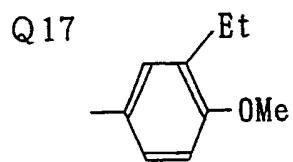
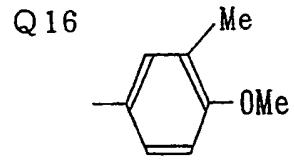
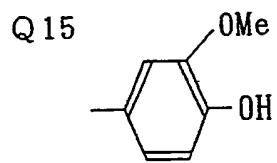
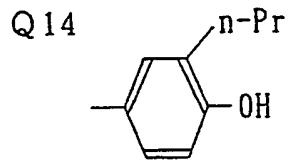
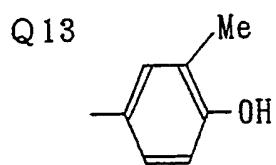


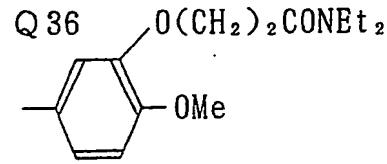
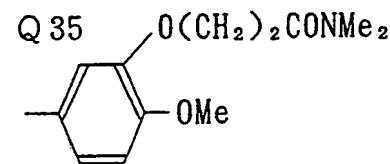
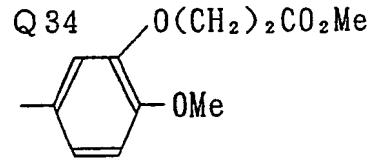
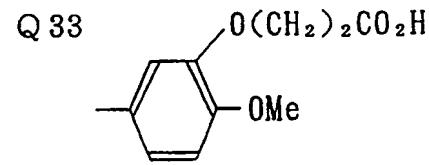
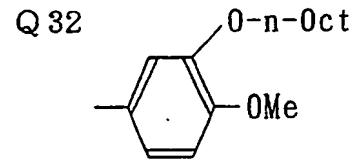
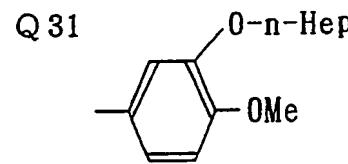
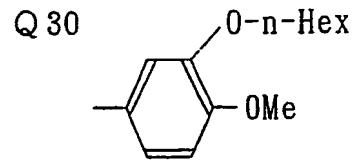
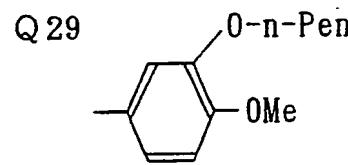
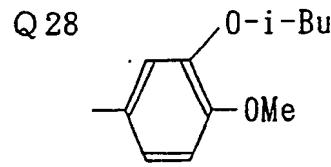
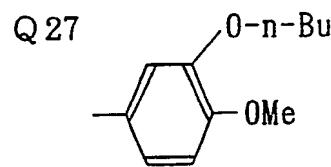
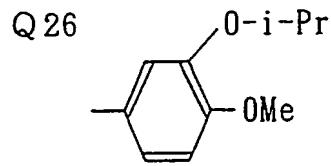
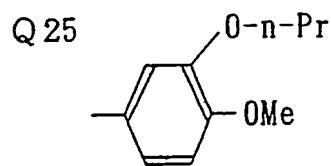
Q 11

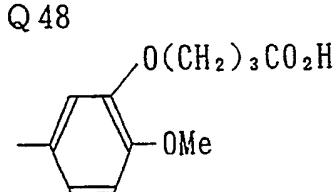
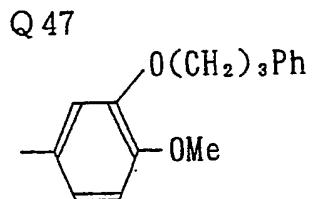
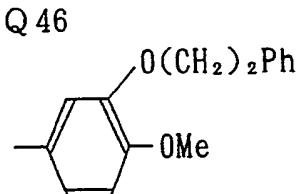
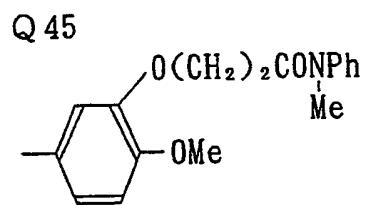
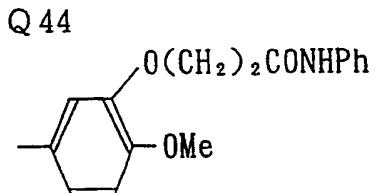
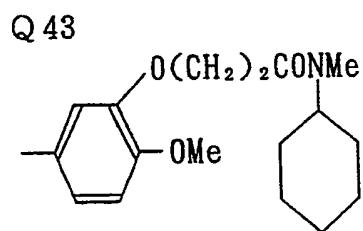
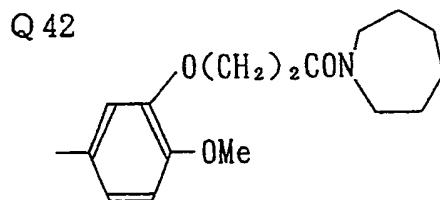
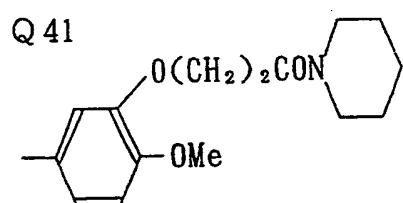
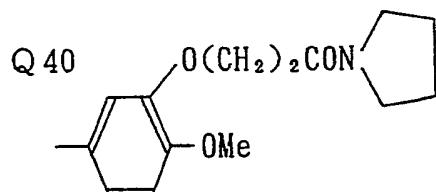
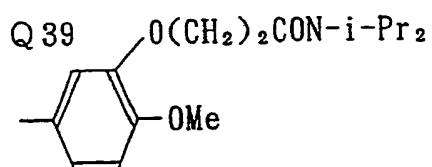
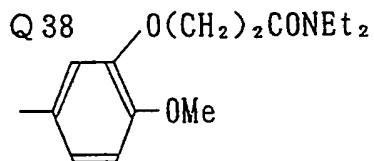
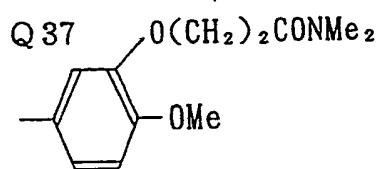


Q 12

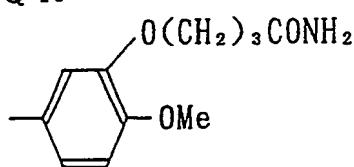




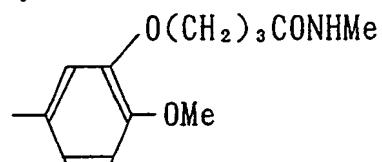




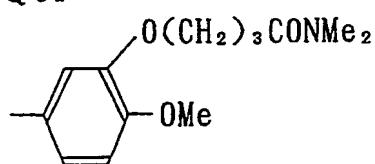
Q 49



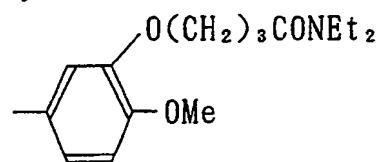
Q 50



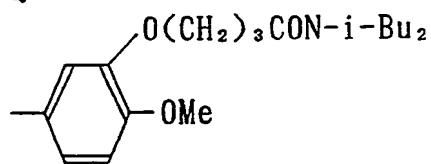
Q 51



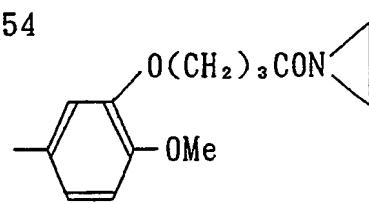
Q 52



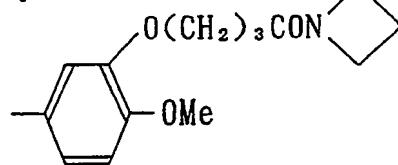
Q 53



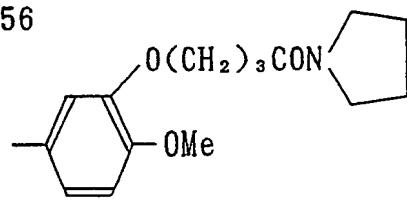
Q 54



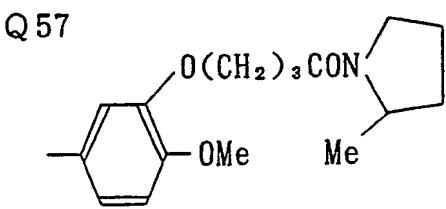
Q 55



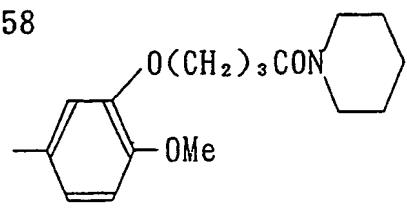
Q 56



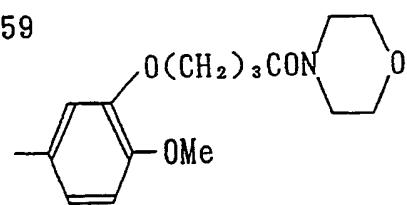
Q 57



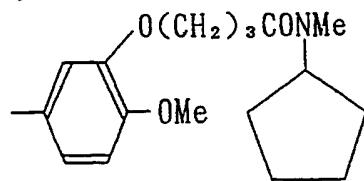
Q 58



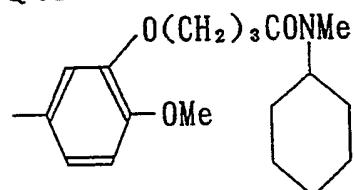
Q 59



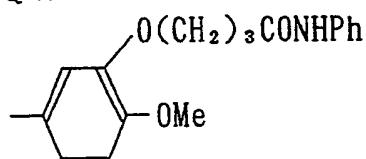
Q 60



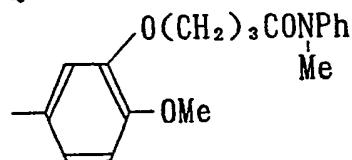
Q 61



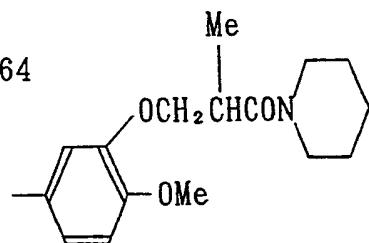
Q 62



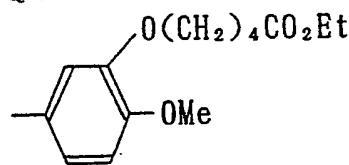
Q 63



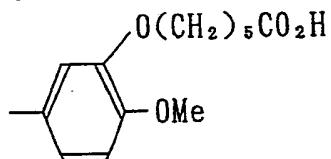
Q 64



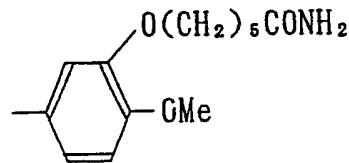
Q 65



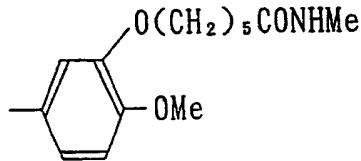
Q 66



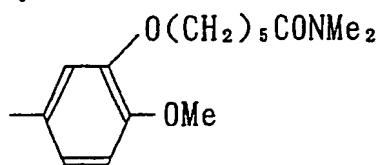
Q 67



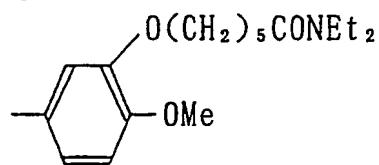
Q 68



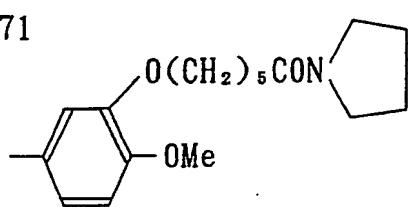
Q 69



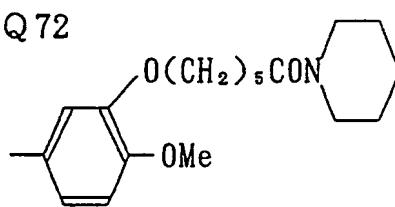
Q 70



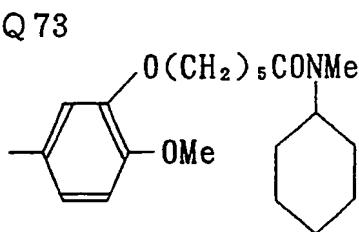
Q 71



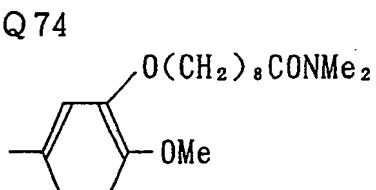
Q 72



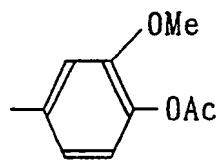
Q 73



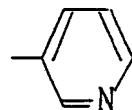
Q 74



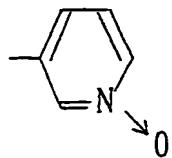
Q 75



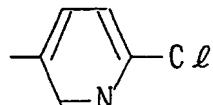
Q 76



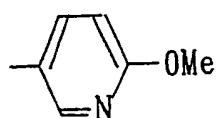
Q 77



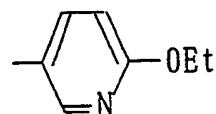
Q 78



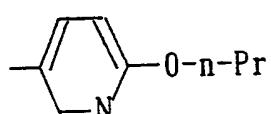
Q 79



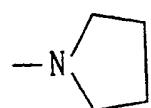
Q 80



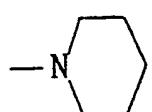
Q 81



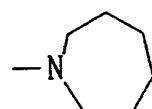
Q 82



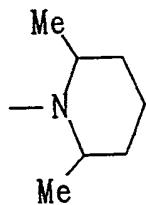
Q 83



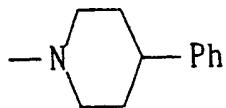
Q 84



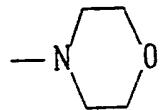
Q 85



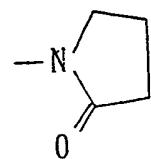
Q 86



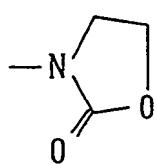
Q 87



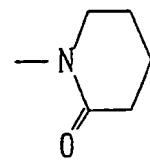
Q 88



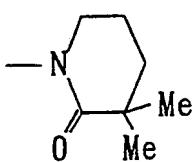
Q 89



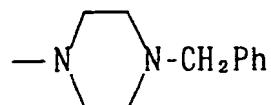
Q 90



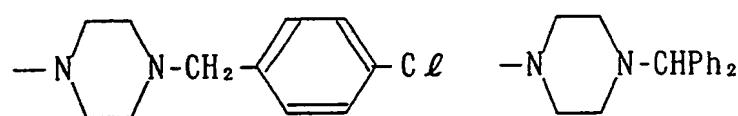
Q 91



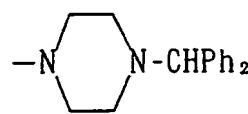
Q 92



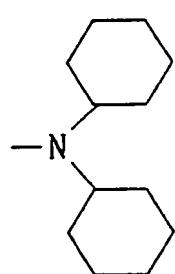
Q 93



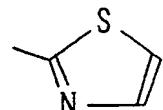
Q 94



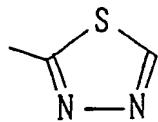
Q 95



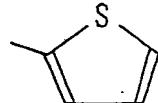
Q 96



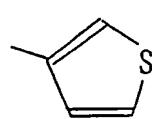
Q 97



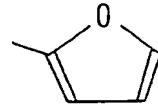
Q 98



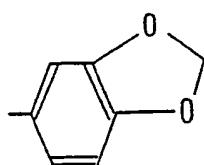
Q 99



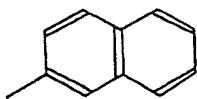
Q 100



Q 101



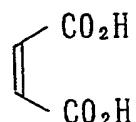
Q 102



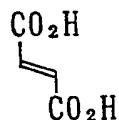
Q 103



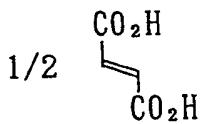
Q 104



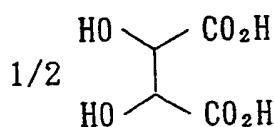
Q 105



Q 106



Q 107



Q 108

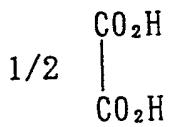
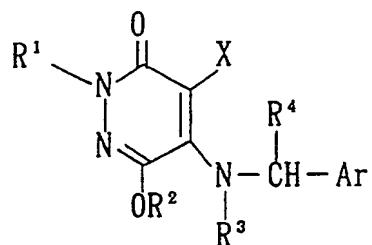


表 I



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
1	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ Me	H	H	Cl	Q23
2	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	H	H	Cl	Q23
3	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ Me	H	H	Cl	Q76
4	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	H	H	Cl	Q76
5	H	CH ₂ CO ₂ Et	H	H	Cl	Q76
6	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	Cl	Q76
7	H	CH ₂ CO ₂ Me	H	H	Cl	Q76 · HCl
8	H	(CH ₂) ₅ CONHMe	H	H	Cl	Q23
9	H	(CH ₂) ₅ CONMe ₂	H	H	Cl	Q23
10	H	(CH ₂) ₅ CONH ₂	H	H	Cl	Q23
11	H	(CH ₂) ₅ CO-Q87	H	H	Cl	Q23
12	H	(CH ₂) ₅ CONEt ₂	H	H	Cl	Q23
13	H	(CH ₂) ₅ CON(Me)-Q1	H	H	Cl	Q23
14	H	(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	H	H	Cl	Q23
15	H	(CH ₂) ₃ CO ₂ H	H	H	Cl	Q23
16	H	(CH ₂) ₃ CONMe ₂	H	H	Cl	Q23
17	H	(CH ₂) ₃ CONEt ₂	H	H	Cl	Q23
18	H	(CH ₂) ₃ CO-Q87	H	H	Cl	Q23
19	H	CH ₂ CO ₂ Et	H	H	Cl	Q23
20	H	CH ₂ CO ₂ H	H	H	Cl	Q23

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
21	H	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -Q2	H	H	C1	Q23
22	H	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -Q2	H	H	C1	Q76
23	H	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Ph	H	H	C1	Q23
24	H	(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Ph	H	H	C1	Q76
25	H	(CH ₂) ₅ CON-n-Pr ₂	H	H	C1	Q23
26	H	(CH ₂) ₅ CO-Q83	H	H	C1	Q23
27	H	(CH ₂) ₅ CO-Q82	H	H	C1	Q23
28	H	(CH ₂) ₅ CONEt ₂	H	H	C1	Q76
29	H	(CH ₂) ₅ CONMe ₂	H	H	C1	Q76
30	H	(CH ₂) ₇ CO ₂ Me	H	H	C1	Q23
31	H	(CH ₂) ₇ CO ₂ H	H	H	C1	Q23
32	H	(CH ₂) ₅ CO-Q82	H	H	C1	Q76
33	H	(CH ₂) ₅ CO-Q83	H	H	C1	Q76
34	H	(CH ₂) ₇ CONMe ₂	H	H	C1	Q23
35	H	(CH ₂) ₇ CONEt ₂	H	H	C1	Q23
36	H	(CH ₂) ₇ CON-n-Pr ₂	H	H	C1	Q23
37	H	(CH ₂) ₇ CO-Q82	H	H	C1	Q23
38	H	(CH ₂) ₇ CO-Q83	H	H	C1	Q23
39	H	(CH ₂) ₇ CO-Q87	H	H	C1	Q23
40	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ Me	H	H	C1	Q16
41	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ Me	H	H	Br	Q23
42	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	H	H	Br	Q23
43	H	(CH ₂) ₅ CONMe ₂	H	H	Br	Q23
44	H	(CH ₂) ₅ -Q82	H	H	Br	Q23
45	H	(CH ₂) ₅ -Q83	H	H	Br	Q23

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
46	H	(CH ₂) ₅ CONEt ₂	H	H	Br	Q23
47	H	(CH ₂) ₅ CON-n-Pr ₂	H	H	Br	Q23
48	H	(CH ₂) ₅ CO-Q87	H	H	Br	Q23
49	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	H	H	Cl	Q16
50	H	(CH ₂) ₃ CO-Q83	H	H	Cl	Q23
51	H	(CH ₂) ₇ CO-Q83	H	H	Cl	Q76
52	H	(CH ₂) ₇ CO-Q83	H	H	Cl	Q76 · HCl
53	H	(CH ₂) ₅ CONMe ₂	H	H	Cl	Q16
54	H	(CH ₂) ₅ CONEt ₂	H	H	Cl	Q16
55	H	(CH ₂) ₅ CON-n-Pr ₂	H	H	Cl	Q16
56	H	(CH ₂) ₅ CO-Q82	H	H	Cl	Q16
57	H	(CH ₂) ₅ CO-Q83	H	H	Cl	Q16
58	H	(CH ₂) ₅ CO-Q87	H	H	Cl	Q16
59	H	(CH ₂) ₇ CO ₂ Me	H	H	Br	Q23
60	H	(CH ₂) ₃ CO-Q84	H	H	Cl	Q23
61	H	(CH ₂) ₅ CO-Q84	H	H	Cl	Q23
62	H	(CH ₂) ₇ CO-Q84	H	H	Cl	Q23
63	H	(CH ₂) ₇ CONMe ₂	H	H	Br	Q23
64	H	(CH ₂) ₇ CONEt ₂	H	H	Br	Q23
65	H	(CH ₂) ₇ CON-n-Pr ₂	H	H	Br	Q23
66	H	(CH ₂) ₇ CO-Q82	H	H	Br	Q23
67	H	(CH ₂) ₇ CO-Q83	H	H	Br	Q23
68	H	(CH ₂) ₇ CO-Q87	H	H	Br	Q23
69	H	(CH ₂) ₄ CO-Q83	H	H	Cl	Q76
70	H	(CH ₂) ₄ CO-Q83	H	H	Br	Q76

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
71	H	(CH ₂) ₄ CO-Q83	H	H	Cl	Q23
72	H	(CH ₂) ₅ CO-Q83	H	H	Cl	Q76 · HCl
73	H	(CH ₂) ₅ CO-Q83	H	H	Cl	Q76 · Q105
74	H	(CH ₂) ₅ CO-Q85	H	H	Cl	Q76
75	H	(CH ₂) ₅ CO-Q85	H	H	Cl	Q76 · HCl
76	H	(CH ₂) ₅ CO-Q85	H	H	Cl	Q76 · Q105
77	H	(CH ₂) ₃ CO-Q85	H	H	Cl	Q76
78	H	(CH ₂) ₃ CO-Q83	H	H	Cl	Q76 · HCl
79	H	(CH ₂) ₃ CO-Q85	H	H	Cl	Q76 · HCl
80	H	(CH ₂) ₂ Ph	H	H	Br	Q76 · HCl
81	H	(CH ₂) ₄ CO-Q83	H	H	Cl	Q76 · HCl
82	H	(CH ₂) ₄ CO-Q83	H	H	Br	Q76 · HCl
83	H	(CH ₂) ₂ Ph	H	H	Br	Q23
84	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Br	Q23
85	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Br	Q76 · HCl
86	H	(CH ₂) ₅ CO-Q95	H	H	Cl	Q23
87	H	(CH ₂) ₇ CO-Q95	H	H	Cl	Q23
88	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Br	Q58
89	H	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	H	H	Br	Q76
90	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q23
91	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q76
92	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q76 · HCl
93	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q76 · Q105
94	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Br	Q61
95	H	(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Ph	H	H	Cl	Q76

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
96	H	(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Ph	H	H	Br	Q23
97	H	(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
98	H	(CH ₂) ₆ NHSO ₂ Ph	H	H	Br	Q23
99	H	(CH ₂) ₆ NHSO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
100	H	(CH ₂) ₄ NHSO ₂ Ph	H	H	Cl	Q23
101	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Br	Q76
102	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q76
103	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q23
104	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q76
105	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Cl	Q76
106	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76
107	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	CN	Q76
108	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	Br	Q76
109	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	Br	Q23
110	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	Br	Q28
111	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	Br	Q76
112	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	Br	Q23
113	H	(CH ₂) ₅ CONHPh	H	H	Br	Q76 · HCl
114	H	(CH ₂) ₃ CONHPh	H	H	Br	Q76
115	H	(CH ₂) ₃ CONH-Q96	H	H	Br	Q23
116	H	(CH ₂) ₃ CONH-Q97	H	H	Br	Q23
117	H	(CH ₂) ₅ CONH-Q97	H	H	Br	Q23
118	H	(CH ₂) ₃ CONEt ₂	H	H	Br	Q76
119	H	(CH ₂) ₅ CON(Me)-Q1	H	H	Br	Q76
120	H	(CH ₂) ₃ CON(Me)-Q1	H	H	Br	Q23

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
121	H	(CH ₂) ₅ CON(Me)-Ph	H	H	Br	Q76 · HCl
122	H	(CH ₂) ₃ CON(Me)-Ph	H	H	Br	Q76
123	H	(CH ₂) ₅ CON(Et)-Ph	H	H	Br	Q76 · HCl
124	H	(CH ₂) ₃ CON(Et)-Ph	H	H	Br	Q76
125	H	(CH ₂) ₅ CON(Et)-Ph	H	H	Br	Q23
126	H	(CH ₂) ₅ CO-Q87	H	H	Br	Q76 · HCl
127	H	(CH ₂) ₃ CO-Q87	H	H	Br	Q76
128	H	(CH ₂) ₅ CO-Q86	H	H	Cl	Q23
129	H	(CH ₂) ₄ NHCOPh	H	H	Br	Q76
130	H	(CH ₂) ₄ NHCOPh	H	H	Br	Q23
131	H	(CH ₂) ₆ -Q88	H	H	Br	Q76
132	H	(CH ₂) ₅ -Q88	H	H	Br	Q76
133	H	(CH ₂) ₆ -Q88	H	H	Br	Q23
134	H	(CH ₂) ₆ -Q90	H	H	Br	Q76
135	H	(CH ₂) ₅ -Q90	H	H	Br	Q76 · HCl
136	H	(CH ₂) ₅ NHSO ₂ Me	H	H	Br	Q76
137	H	(CH ₂) ₅ -Q90	H	H	Br	Q23
138	H	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me	H	H	Br	Q76
139	H	(CH ₂) ₅ NHSO ₂ Me	H	H	Br	Q23
140	H	(CH ₂) ₃ NHSO ₂ Me	H	H	Br	Q23
141	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
142	H	(CH ₂) ₄ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
143	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Br	Q23
144	H	(CH ₂) ₄ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Br	Q23
145	H	(CH ₂) ₃ N(Me)SO ₂ Me	H	H	Br	Q76

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
146	H	(CH ₂) ₅ N(Me)SO ₂ Me	H	H	Br	Q76
147	H	(CH ₂) ₃ N(Me)SO ₂ Me	H	H	Br	Q23
148	H	(CH ₂) ₅ N(Me)SO ₂ Me	H	H	Br	Q23
149	H	(CH ₂) ₄ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q76
150	H	(CH ₂) ₅ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q76
151	H	(CH ₂) ₃ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q76
152	H	(CH ₂) ₄ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q23
153	H	(CH ₂) ₅ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q23
154	H	(CH ₂) ₄ N(Me)CO ₂ Me	H	H	Br	Q76
155	H	(CH ₂) ₅ N(Me)CO ₂ Me	H	H	Br	Q76
156	H	(CH ₂) ₃ N(Me)CO ₂ Me	H	H	Br	Q76
157	H	(CH ₂) ₄ N(Me)CO ₂ Me	H	H	Br	Q23
158	H	(CH ₂) ₅ N(Me)CO ₂ Me	H	H	Br	Q23
159	H	(CH ₂) ₅ -Q89	H	H	Br	Q76
160	H	(CH ₂) ₆ -Q89	H	H	Br	Q76
161	H	(CH ₂) ₄ -Q89	H	H	Br	Q76
162	H	(CH ₂) ₆ -Q89	H	H	Br	Q23
163	H	(CH ₂) ₄ -Q89	H	H	Br	Q23
164	H	(CH ₂) ₄ OCONHPh	H	H	Br	Q76 · HCl
165	H	(CH ₂) ₆ OCONHPh	H	H	Br	Q76 · HCl
166	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76 · HCl
167	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Cl	Q76 · HCl
168	H	(CH ₂) ₄ -Q2	H	H	Cl	Q76
169	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76 · Q104
170	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76 · Q107

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
171	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76 · Q106
172	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76 · Q108
173	H	(CH ₂) ₃ -Q7	H	H	Br	Q76
174	H	(CH ₂) ₄ -Q7	H	H	Br	Q76
175	H	(CH ₂) ₅ -Q7	H	H	Br	Q76
176	H	(CH ₂) ₅ -Q7	H	H	Cl	Q76
177	H	(CH ₂) ₃ -Q7	H	H	Br	Q23
178	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Br	Q23
179	H	(CH ₂) ₃ -Q12	H	H	Br	Q76
180	H	(CH ₂) ₃ -Q8	H	H	Br	Q76
181	H	(CH ₂) ₂ C(Me ₂)-Q2	H	H	Br	Q76 · HCl
182	H	(CH ₂) ₃ -Q23	H	H	Br	Q76
183	H	(CH ₂) ₃ -Q23	H	H	Br	Q23
184	H	(CH ₂) ₃ -Q25	H	H	Br	Q76
185	H	(CH ₂) ₃ -Q25	H	H	Br	Q23
186	H	(CH ₂) ₃ -Q26	H	H	Br	Q76
187	H	(CH ₂) ₃ -Q26	H	H	Br	Q23
188	H	(CH ₂) ₃ -Q15	H	H	Br	Q76
189	H	(CH ₂) ₃ -Q15	H	H	Br	Q23
190	H	(CH ₂) ₃ -Q13	H	H	Br	Q76
191	H	(CH ₂) ₃ -Q14	H	H	Br	Q76
192	H	(CH ₂) ₃ -Q75	H	H	Br	Q23
193	H	(CH ₂) ₃ -Q98	H	H	Br	Q76 · HCl
194	H	(CH ₂) ₃ -Q99	H	H	Br	Q76
195	H	(CH ₂) ₃ -Q99	H	H	Br	Q23

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
196	H	(CH ₂) ₃ -Q76	H	H	Br	Q76
197	H	(CH ₂) ₃ -Q76	H	H	Br	Q23
198	H	(CH ₂) ₂ OPh	H	H	Br	Q76
199	H	(CH ₂) ₂ OPh	H	H	Br	Q23
200	H	(CH ₂) ₆ CN	H	H	Br	Q76
201	H	(CH ₂) ₆ CN	H	H	Br	Q23
202	H	(CH ₂) ₂ -Q82 · HCl	H	H	Br	Q23
203	H	(CH ₂) ₃ NMe ₂ · HCl	H	H	Br	Q23
204	H	(CH ₂) ₂ NEt ₂ · HCl	H	H	Br	Q23
205	H	(CH ₂) ₃ -Q92 · 2HCl	H	H	Br	Q23
206	H	(CH ₂) ₃ -Q93 · 2HCl	H	H	Br	Q23
207	H	(CH ₂) ₃ -Q94 · 2HCl	H	H	Br	Q23
208	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q101
209	H	(CH ₂) ₅ CONEt ₂	H	H	Cl	Q101
210	H	C(Me)H(CH ₂) ₂ Ph	H	H	Br	Q76 · HCl
211	H	(CH ₂) ₃ Ph	Me	H	Cl	Q101
212	H	(CH ₂) ₂ C(Me ₂)-Q2	H	H	Br	Q101
213	H	(CH ₂) ₃ -Q93 · 2HCl	H	H	Br	Q101
214	H	CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ -Q2	H	H	Cl	Q76
215	H	C(Me)H(CH ₂) ₂ Ph	H	H	Br	Q101
216	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Cl	Q101
217	Et	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q101
218	i-Pr	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	Cl	Q101
219	H	(CH ₂) ₅ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q101
220	H	C(Me)H(CH ₂) ₂ -Q2	H	H	Br	Q76

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
221	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q78
222	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q22
223	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q100
224	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q102
225	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Ph
226	Me	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q23
227	CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q23
228	H	(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	Br	Q28
229	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q76
230	H	(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	Br	Q77
231	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q24
232	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q27
233	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q28
234	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q23
235	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Br	Q76
236	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q103
237	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q79
238	CH ₂ CO ₂ Et	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q23
239	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q23
240	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q46
241	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q76
242	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q21
243	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q23
244	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q24
245	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q28

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
246	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q30
247	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q48
248	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q49
249	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q68
250	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q69
251	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q70
252	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q71
253	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q72
254	H	(CH ₂) ₃ Ph	H	H	CN	Q73
255	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Cl	Q76
256	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	CN	Q76
257	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Cl	Q21
258	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Cl	Q23
259	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q28
260	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q16
261	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q17
262	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q35
263	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q36
264	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q71
265	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q41
266	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q43
267	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Br	Q44
268	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H		Q45
269	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Cl	Q49
270	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	Cl	Q50

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
271	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	C1	Q51
272	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	C1	Q52
273	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	C1	Q56
274	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	C1	Q58
275	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	C1	Q62
276	H	(CH ₂) ₄ Ph	H	H	C1	Q63
277	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	C1	Q76
278	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	CN	Q76
279	Et	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q76
280	Allyl	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q76
281	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q23
282	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q29
283	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q32
284	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q41
285	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q45
286	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q48
287	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q37
288	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q38
289	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q40
290	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q34
291	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q33
292	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q58
293	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q59
294	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q55
295	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q56

- 43 -

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
296	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q61
297	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q60
298	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q64
299	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q57
300	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q63
301	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q51
302	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q52
303	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q53
304	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q66
305	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q69
306	H	(CH ₂) ₃ -Q10	H	H	Br	Q74
307	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Cl	Q76
308	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	Me	Cl	Q76
309	H	(CH ₂) ₃ -Q11	Me	H	Br	Q76
310	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	CN	Q76
311	H	(CH ₂) ₄ -Q11	H	H	Cl	Q76
312	H	(CH ₂) ₅ -Q11	H	H	Cl	Q76
313	H	(CH ₂) ₈ -Q11	H	H	Cl	Q76
314	H	C(Me)H(CH ₂) ₂ -Q11	H	H	Cl	Q76
315	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Cl	Q23
316	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Cl	Q27
317	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Cl	Q28
318	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Cl	Q31
319	H	(CH ₂) ₅ -Q11	H	H	Cl	Q23
320	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	Cl	Q19

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
321	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q45
322	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q43
323	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q38
324	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q39
325	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q42
326	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q48
327	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q62
328	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q54
329	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q58
330	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q59
331	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q61
332	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q50
333	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q51
334	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q52
335	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q65
336	H	(CH ₂) ₃ -Q11	H	H	C1	Q67
337	H	(CH ₂) ₃ -Q3	H	H	C1	Q76
338	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	C1	Q23
339	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	C1	Q28
340	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	C1	Q76
341	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	CN	Q76
342	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	C1	Q76
343	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	CN	Q76
344	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	CN	Q28
345	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	C1	Q17

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
346	H	(CH ₂) ₃ -Q88	H	H	Cl	Q18
347	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	Cl	Q23
348	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	Cl	Q16
349	H	(CH ₂) ₃ -Q90	H	H	Cl	Q28
350	H	(CH ₂) ₃ -Q91	H	H	Br	Q76
351	H	(CH ₂) ₃ -Q91	H	H	Br	Q23
352	H	(CH ₂) ₃ -Q91	H	H	Br	Q19
353	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Cl	Q76
354	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	Cl	Q76
355	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q4	H	H	Cl	Q76
356	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
357	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	CN	Q76
358	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Cl	Q23
359	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	Cl	Q23
360	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q6	H	H	Cl	Q23
361	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Cl	Q24
362	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	Cl	Q28
363	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Cl	Q58
364	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Cl	Q61
365	H	(CH ₂) ₃ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
366	H	(CH ₂) ₃ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
367	H	(CH ₂) ₃ N(Me)SO ₂ -Q5	H	H	Br	Q76
368	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	CN	Q23
369	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q2	H	H	CN	Q28
370	H	(CH ₂) ₂ N(Me)SO ₂ -Q3	H	H	CN	Q23

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
371	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q80
372	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q81
373	H	C(Me ₂)(CH ₂) ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
374	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
375	H	C(Et ₂)(CH ₂) ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
376	H	C(n-Pr ₂)(CH ₂) ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
377	H	C(Me ₂)CH ₂ C(Me ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
378	H	CH ₂ C(Et ₂)CH ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
379	H	CH ₂ C(n-Pr ₂)CH ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
380	H	(CH ₂) ₂ C(Et ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
381	H	(CH ₂) ₂ C(n-Pr ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
382	H	C(Me ₂)(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q76
383	H	CH ₂ C(Me ₂)(CH ₂) ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
384	H	(CH ₂) ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
385	H	(CH ₂) ₃ C(Me ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
386	H	C(Me ₂)(CH ₂) ₂ C(Me ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
387	H	C(Me ₂)CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
388	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ C(Me ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
389	H	C(i-Pr ₂)(CH ₂) ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
390	H	CH ₂ C(i-Pr ₂)CH ₂ -Q2	H	H	Br	Q76
391	H	(CH ₂) ₂ C(i-Pr ₂)-Q2	H	H	Br	Q76
392	H	(CH ₂) ₃ -Q2	H	H	Br	Q47
393	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ Ph	H	H	Br	Q76
394	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ CO ₂ H	H	H	Br	Q76
395	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ CO ₂ Me	H	H	Br	Q76

表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
396	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ CN	H	H	Br	Q76
397	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ OH	H	H	Br	Q76
398	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ OMe	H	H	Br	Q76
399	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q98	H	H	Br	Q76
400	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q76	H	H	Br	Q76
401	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ CONEt ₂	H	H	Br	Q76
402	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ CO-Q83	H	H	Br	Q76
403	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ CO-Q87	H	H	Br	Q76
404	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ NHSO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
405	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ NHSO ₂ Me	H	H	Br	Q76
406	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ N(Me)SO ₂ Ph	H	H	Br	Q76
407	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ N(Me)SO ₂ Me	H	H	Br	Q76
408	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q7	H	H	Br	Q76
409	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q6	H	H	Br	Q76
410	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q10	H	H	Br	Q76
411	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q11	H	H	Br	Q76
412	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q8	H	H	Br	Q76
413	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q9	H	H	Br	Q76
414	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ NHCOPh	H	H	Br	Q76
415	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q90	H	H	Br	Q76
416	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ NHCO ₂ Me	H	H	Br	Q76
417	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ N(Me)CO ₂ Me	H	H	Br	Q76
418	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q89	H	H	Br	Q76
419	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -NET ₂	H	H	Br	Q76
420	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q83	H	H	Br	Q76

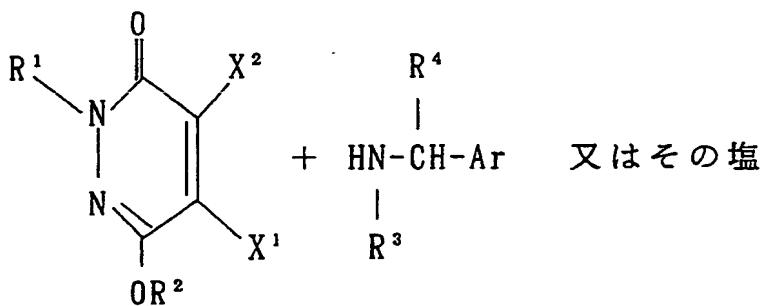
表 I (続)

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Ar
421	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q92	H	H	Br	Q76
422	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q94	H	H	Br	Q76
423	H	CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -OC(=O)NHPH	H	H	Br	Q76

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

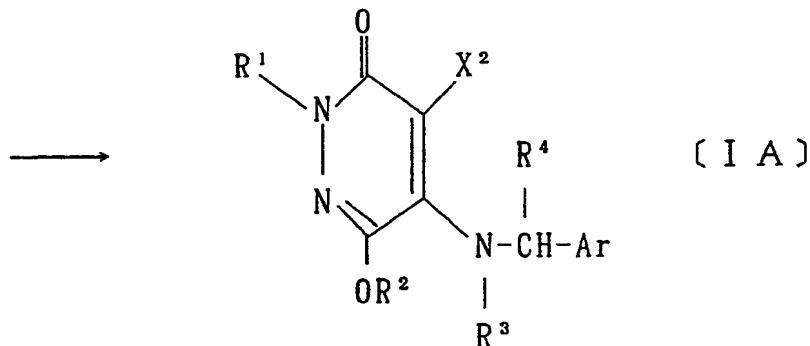
本発明化合物の一般式〔I〕の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩は、例えば以下の反応式(1)～(9)で示される方法によって製造することができる。

反応式(1)



(II A)

(III)



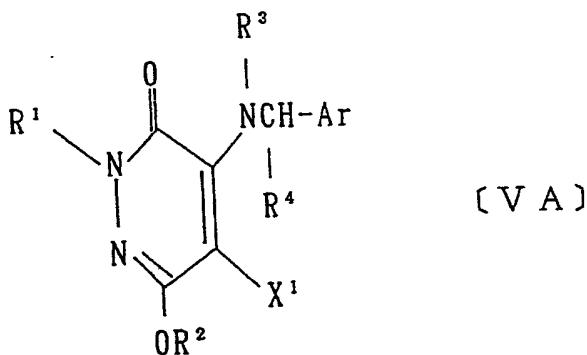
(I A)

(式中、X¹は塩素原子又は臭素原子を示し、X²は塩素原子、臭素原子又は水素原子を示し、R¹、R²、R³、R⁴及びArは前記に同じ。)

反応式(1)による製造法は、一般式〔II A〕で表わされる4, 5-ジハロー又は5-ハロー-3(2H)-ピリダジノン化合物と、一般式〔III〕のアリール(aryl)メチルアミン誘

導体又はその塩とを必要に応じ、ハロゲン化水素除去剤の存在下、不活性な溶媒中で反応させることによって一般式〔I〕の本発明化合物のうち、4位がX²で結合している一般式〔IA〕の化合物を製造する方法である。

上記反応式(1)において、〔IIA〕のX²が塩素原子又は臭素原子である場合、一般式〔IA〕の化合物の位置異性体である4位にアリールメチルアミノ基が置換した一般式〔VA〕



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹及びArは前記に同じ。)

で表わされる化合物が副生するが、一般式〔IA〕の化合物と一般式〔VA〕の化合物の生成する割合は主として使用する溶媒の極性の影響を受ける。

即ち、極性の高い溶媒を使用すると、本発明の一般式〔IA〕の化合物の生成割合が高くなり、逆に極性の低い溶媒（ベンゼン、トルエン、ヘキサン等）を使用すると一般式〔VA〕の化合物の生成割合が増加する傾向にある。

従って、〔VA〕の副生を抑え本発明の一般式〔IA〕の化合物を効率良く製造するために好適に用いられる溶媒としては、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等）、アミド系溶媒（ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等）、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、アル

コール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール等)、有機アミン系溶媒(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノエタノール、トリエタノールアミン等)、水等、或いはこれ等の混合溶媒を挙げることができる。

上記一般式〔IA〕の化合物と一般式〔VA〕の化合物の混合物から本発明の一般式〔IA〕の化合物を分離精製する方法としては、分別再結晶又はシリカゲルを用いた各種のクロマトグラフィー等の有機合成上自体公知の手法を採用することができる。

一般式〔IIA〕のX²が水素原子である5-ハロー-3(2H)-ピリダジノンを用いる場合は、反応溶媒としては上述の溶媒類に加えて、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ヘプタン等も採用して何ら差し支えない。

一般式〔IIA〕と〔III〕との反応の際には、塩化水素又は臭化水素が生成するが、反応系内にこのハロゲン化水素をトラップするハロゲン化水素除去剤を添加すると一般に収率が向上する。

好ましいハロゲン化水素除去剤としては、反応に関与せず、ハロゲン化水素をトラップしうるものであれば何でも良く、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、N,N-ジメチルアリニン、N,N-ジエチルアニリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノエタノール、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。

又、原料である一般式〔III〕のアリールメチルアミン誘導体それ自体をハロゲン化水素除去剤として過剰量用いても差し支えなく、むしろ収率が向上することもある。

反応温度としては、通常 10 °C から反応に使用する溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

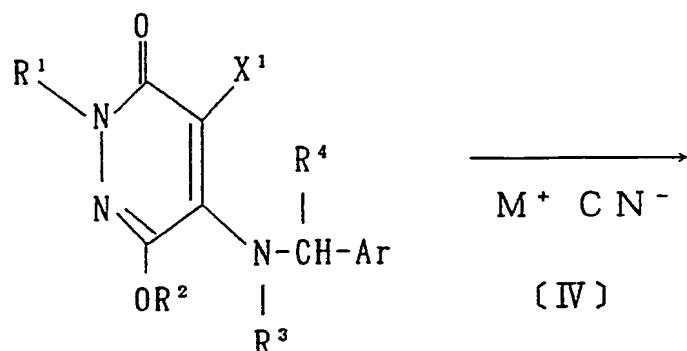
原料のモル比は任意に設定できるが、一般式〔Ⅲ〕のアリールメチルアミン誘導体又はその塩を一般式〔ⅡA〕の 4, 5-ジハロー又は 5-ハロー-3(2H)-ピリダジノン誘導体に対して通常 1~10 倍モル、好ましくは 1. 2~5 倍モル使用すれば十分である。

一般式〔ⅡA〕の 4, 5-ジハロー又は 5-ハロー-3(2H)-ピリダジノン誘導体は、例えば下記の公知の製造方法又は公知の有機反応を応用することにより製造することができる。

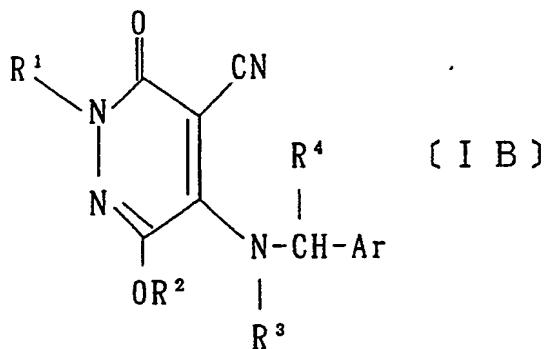
即ち、一般式〔ⅡA〕の 4, 5-ジハロー又は 5-ハロー-3(2H)-ピリダジノン誘導体は文献 c に記載の方法を利用ないし応用することにより製造することができる。

反応式(1) における一般式〔Ⅲ〕のアリールメチルアミン誘導体又はその塩のうち市販品として入手できないものについては、特開昭 61-267560 号に記載の方法に準じて製造することができる。

反応式(2)



(I B - a)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹及びArは前記に同じ。)

反応式(2) は一般式 [I B - a] で表わされる 4 - ハロー - 5 - アリールメチルアミノ誘導体と一般式 [IV] で表わされる金属シアン化物とのハロゲン置換反応を用いて本発明化合物である一般式 [I B] で表わされる 4 - シアノ - 5 - アリールメチルアミノ誘導体を製造する方法である。

金属Mとしては、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、銅原子等が挙げられる。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブ

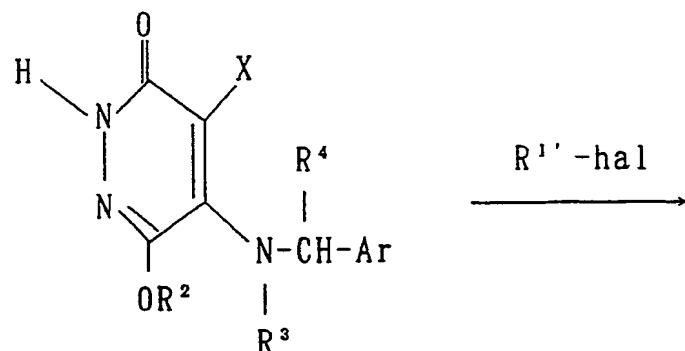
タノール等のアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド及びそれらの含水溶媒が好ましく用いられる。

反応温度は反応種によって異なり一概には言えないが、通常室温から反応に使用する溶媒の沸点までの温度を採用することができる。また、一般に4位のハロゲン原子としては塩素原子よりも臭素原子の方が緩和な温度条件下で進行することが多い。

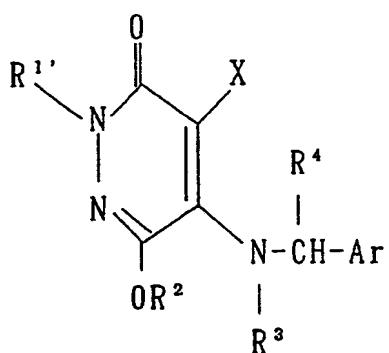
原料のモル比は任意に設定できるが、一般式[IV]の金属シアン化物を、一般式[IB-a]の4-ハロー-5-アリルメチルアミノ誘導体に対して通常1.2~10倍モル使用すれば十分である。

目的物の単離精製方法としては、再結晶、シリカゲルを用いた各種のクロマトグラフィー、蒸留等の有機合成上公知の手法を採用することができる。

反応式(3)



(I - a)



(I - b)

(式中、 $R^{1'}$ は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～4のアルケニル基又は $(CH_2)_nCO_2R^5$ を示し、halは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又は他の脱離性官能基を示し、n、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X及びArは前記に同じ。)

反応式(3)は一般式(I)の本発明化合物のうち、ピリダジノンの2位が水素原子である一般式(I-a)の化合物を一般式 $R^{1'}-hal$ で表されるハロゲノ誘導体、アルキルスルホネート誘導体、フェニルスルホネート誘導体等の脱離基を有する反応性誘導体と反応させて、本発明化合物である一般式(I-b)の2位置換体を製造する方法である。

本反応は、通常炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム等の無機塩基あるいはトリエチルアミン、トリ-*n*-ブロピルアミン等の有機塩基の存在下に行うことができる。

一般式〔I-a〕の化合物において、R³がアルキル基の場合は、上記無機塩基の他水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム等の金属水素化物や有機金属化合物を用いることができる。

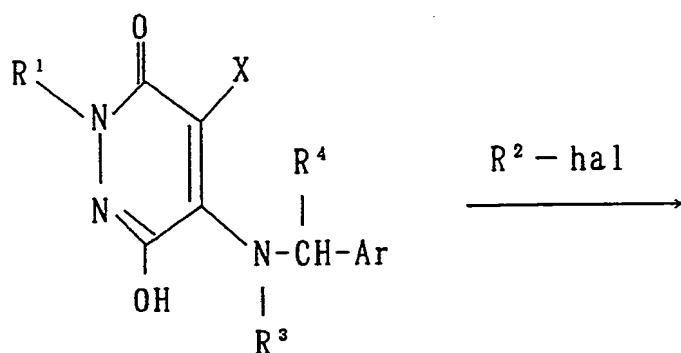
反応溶媒としては、無機塩基あるいは有機塩基を用いる場合にはケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン等）、アミド系溶媒（ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール等）、水等及びこれらの混合溶媒が、金属水素化物を用いる場合には通常エーテル系溶媒が好適に用いられる。

反応温度としては、無機塩基ないし有機塩基を用いる場合には通常0°Cから溶媒の沸点までの範囲を採用することができ、金属水素化物や有機金属化合物を用いる場合には通常-78°Cから60°Cまでの範囲を採用することができる。

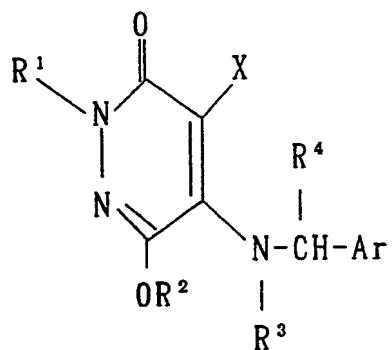
原料のモル比は任意に設定できるが、一般式 R^{1'}-hal で表わされる反応性誘導体を一般式〔I-a〕の化合物に対して1～5倍モル使用すれば十分である。

目的物の単離精製方法としては、反応式(2)における方法に準ずることができる。

反応式(4)



(I C - a)



(I)

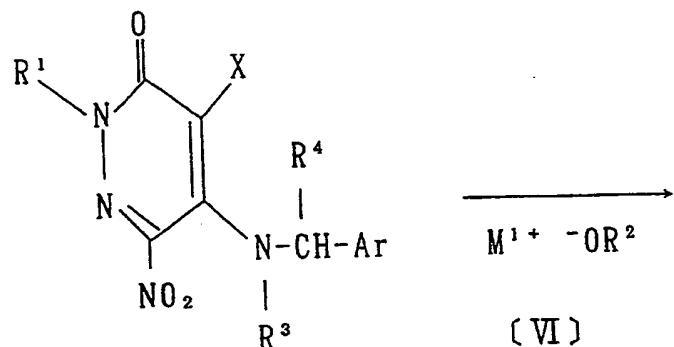
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Ar 及び hal は前記に同じ。)

反応式(4)は、一般式〔I C - a〕で表される6-ヒドロキシ-5-アリールメチルアミノ誘導体を $R^2\text{-hal}$ で表わされる反応性誘導体と反応させて、一般式〔I〕の本発明化合物を製造する方法である。本反応の原料となる一般式〔I C - a〕で表わされる6-ヒドロキシ-5-アリールメチルアミノ誘導体は文献c及び前述の反応式(2)に記載の方法を利用ないし応用して製造することができる。

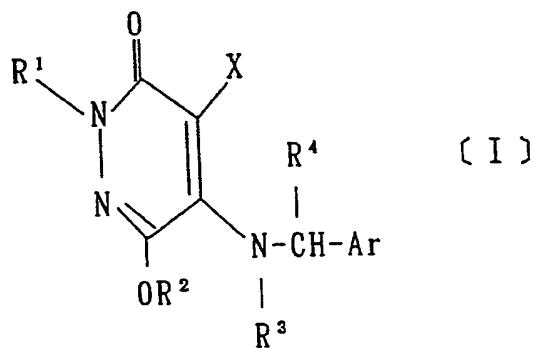
反応条件としては、前記反応式(3)と同様な反応条件を設定できる。

反応式(5)

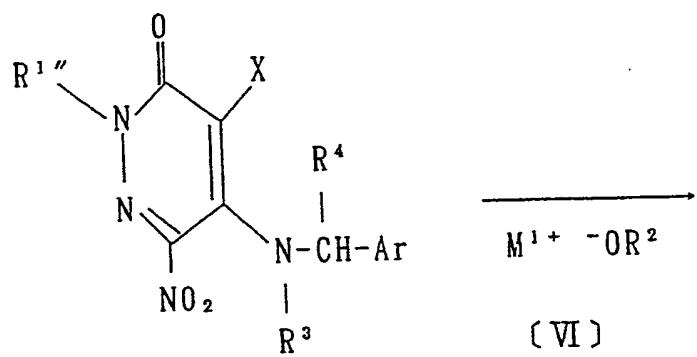
(i)



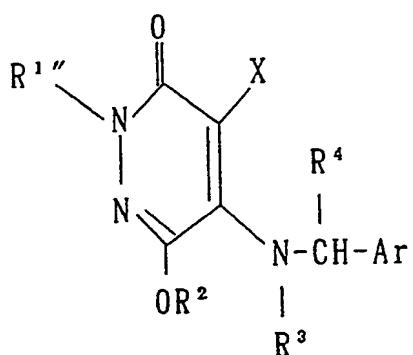
[I D - a]



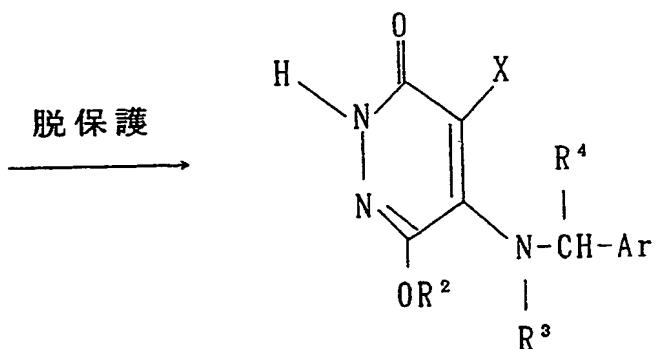
(ii)



[I D - b]



(I D - c)



(I - a)

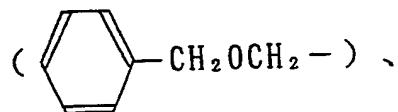
(式中、M¹はアルカリ金属原子を示し、R^{1'..}は保護基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、X及びArは前記に同じ。)

反応式(5)は一般式 [ID-a] 又は一般式 [ID-b] の 6-ニトロ-5-アリールメチルアミノ誘導体と一般式 [VI] のアルカリ金属アルコキシドとのニトロ基の置換反応を用いて、本発明化合物である一般式 [I] 又は一般式 [I-a] の 6-アルコキシ-5-アリールメチルアミノ誘導体を製造する方法である。本反応の原料となる一般式 [ID-a] 及び [ID-b] で表わされる 6-ニトロ誘導体は文献 c に記載の方法により製造することができる。

目的とする化合物中、ピリダジノンの2位が水素原子であ

る化合物を得るには、反応式(5)-(i)において〔ID-a〕及び〔I〕のR¹が水素原子である直接法を採用することもできるが、反応式(5)-(ii)のように2位がR^{1''}基によって保護された一般式〔ID-b〕の6-ニトロ-5-アリールメチルアミノ誘導体を用いて、先ず一般式〔ID-c〕の化合物に誘導後、R^{1''}基の脱保護を行なう製造法を採用することもでき、後者のほうがむしろ効率的である場合が多い。

保護基R^{1''}としては、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、2-トリメチルシリルエトキシメチル基(Me₃SiCH₂CH₂OCH₂-)、ピバロイルオキシメチル基(Me₃C-CO₂CH₂-)、ベンジルオキシメチル基



ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、(MeOCH₂-)、CO₂R (Rは低級アルキル基を意味する。)等が好ましく用いられる。

保護基R^{1''}の脱保護は、それぞれの保護基で通常用いられる脱保護条件を使用することによって容易に達成することができる。

アルカリ金属であるM¹としては、リチウム原子、ナトリウム原子及びカリウム原子が挙げられる。

従って、求核剤である一般式〔VI〕のアルカリ金属アルコキシドとしては、上記M¹及びR²で規定される金属アルコキシドの反応種が該当する。

反応溶媒としては、アミド系溶媒(N-メチルピロリドン、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチ

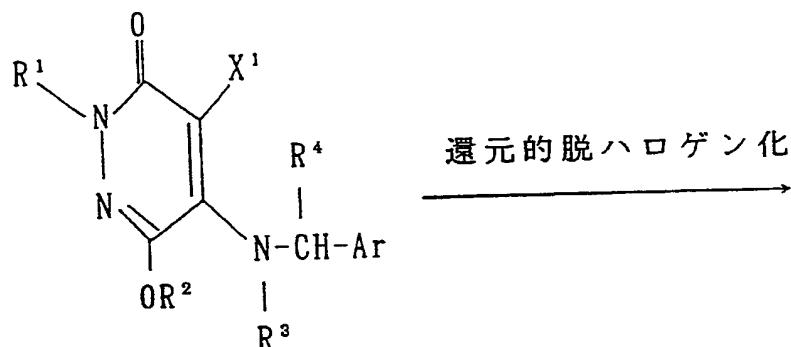
ルアセトアミド等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ベンゼン系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)等及びそれらの混合溶媒の他、反応に関与しない溶媒であれば特に制限はない。

反応温度は、反応種によって異なり一概には言えないが、通常-15°Cから反応に使用する溶媒の沸点までの温度を採用することができる。

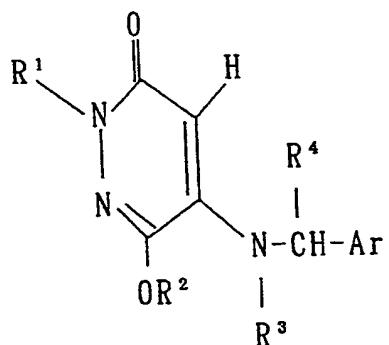
原料のモル比は任意に設定できるが、一般式[VI]のアルカリ金属アルコキシドを、一般式[ID-a]又は一般式[ID-b]の6-ニトロ-5-アリールメチルアミノ誘導体に対して通常1.2~10倍モル使用すれば十分である。

目的物の単離精製方法としては、再結晶、シリカゲルを用いた各種のクロマトグラフィー、蒸留等の有機合成上公知の手法を採用することができる。

反応式(6)



[I B - a]



[I E]

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹及びArは前記に同じ。)

反応式(6)は一般式 [I B - a] の 4 - ハロ誘導体のハロゲン原子を還元的に除去し、本発明化合物である一般式 [I E] の 4 位が水素原子である化合物類を製造する方法である。

還元方法としては接触水添法が最も一般的に用いられる。触媒としてはパラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられ、水素圧は 1 ~ 10 気圧程度で比較的すみやかに進行する。

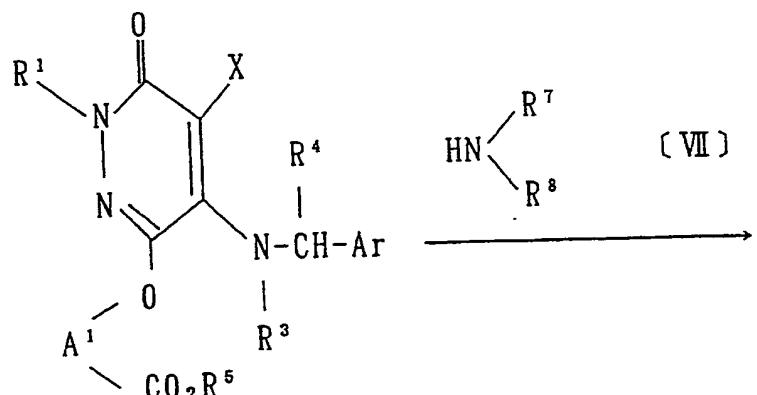
またR²中に触媒毒となるような原子を含む場合は、トリ一

n-ブチル錫ハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド等の金属水素化物を採用した方が特に好結果を得ることもある。

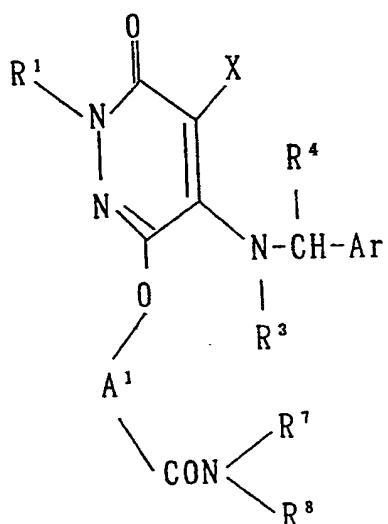
反応に用いる溶媒としては接触水添反応の場合にはプロトン性溶媒が、金属水素化物を用いる場合は、エーテル系溶媒が通常好ましく用いられる。

反応温度は通常-10～100°Cの範囲を採用することができ、一般に反応は比較的すみやかに進行する。

反応式(7)



(I F - a)



(I F - b)

(式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、A¹、X 及びArは前記に同じ。)

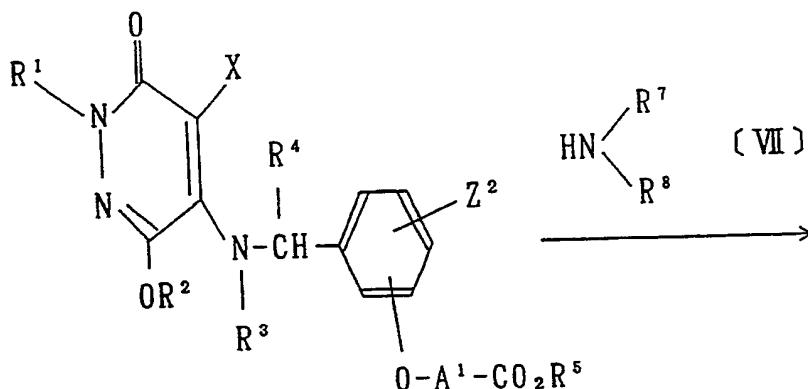
反応式(7)は一般式 [I F - a] の 6 - ω - カルボキシアアルキレンオキシ誘導体又は 6 - ω - アルコキシカルボニルアルキレンオキシ誘導体を一般式 [V II] で表わされるアミン化合物と脱水又は脱アルコールによる縮合反応に付し、一般式 [I F - b] の 6 - アミノカルボニルアルキレンオキシ誘

導体を製造する方法である。

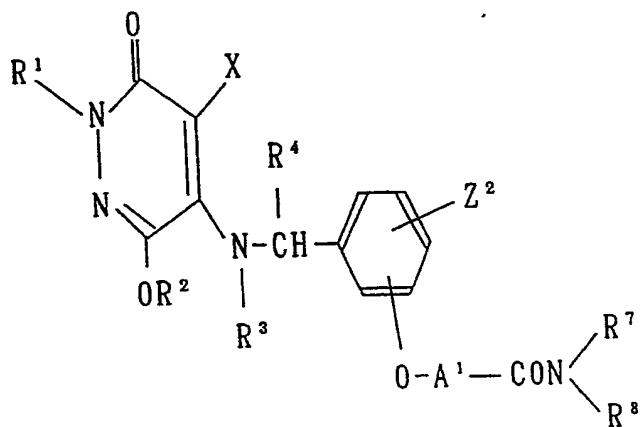
R^5 が水素原子である場合の縮合方法としては、ペプチド合成において知られる縮合法を広く採用でき、例えば酸塩化物法、混合酸無水物法をはじめ、ジーシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の縮合剤を用いる縮合法を広く採用することができ、一般式〔VII〕のアミン類の反応性により適宜縮合法を選択することができる。反応条件としては、通常用いられる条件を設定して何ら差し支えない。

又、一般式〔VII〕で示されるアミン類のうち、求核性に富んだアミン類との反応の際には、 R^5 がアルキル基で示されるエステル類を用いても縮合反応は進行する。この場合、溶媒としては反応に関与しない溶媒なら特に制限はなくほとんどの溶媒を用いることができる。又無溶媒中で行うことができる場合も少なくない。反応温度は室温から200°Cまでの範囲を設定できるが、通常50～150°Cの範囲で実施することが多い。

反応式(8)



(I G - a)



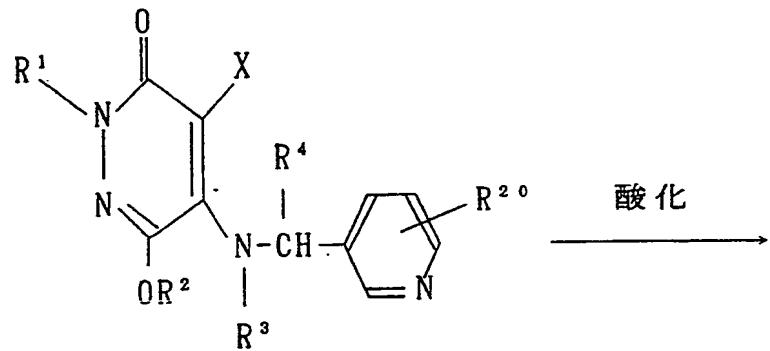
(I G - b)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、X、Z²及びA¹は前記に同じ。)

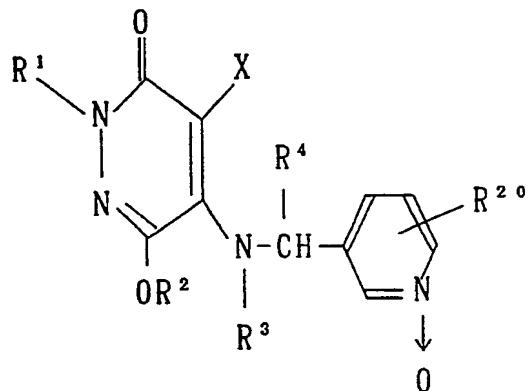
反応式(8) は一般式 [I G - a] の 5 - (ω - カルボキシアルキレンオキシ) フェニルメチルアミノ誘導体又は 5 - (ω - アルコキシカルボニルアルキレンオキシ) フェニルメチルアミノ誘導体を一般式 [V II] で表わされるアミン化合物と縮合反応に付し、対応する一般式 [I G - b] のアミド誘導体を製造する方法である。

本反応は反応式(7)で説明した方法と同様な方法により行
うことができる。

反応式(9)



[I H - a]



[I H - b]

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R²⁰ 及び、X は前記に同じ。)

反応式(9) は一般式 [I H - a] の 5 - ピリジルメチルアミノ誘導体のピリジン環上の窒素原子を酸化し、一般式 [I H - b] の N - オキシピリジルメチルアミノ誘導体を製造する方法である。酸化剤としては、過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、t - ブチルヒドロペルオキシド、過酸化水素水等が挙げられる。

反応溶媒としては、ハロゲン系溶媒（四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等）、ベンゼン系溶媒（ベンゼン、トルエン等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、t-ブタノール等）、酢酸、蟻酸等を挙げることができる。又、場合によっては触媒として遷移金属錯体を加えてもよい。

反応温度としては、通常-20°Cから反応に使用する溶媒の沸点までの範囲を採用することができる。

原料のモル比は任意に設定できるが、酸化剤を一般式〔IH-a〕の5-ピリジルメチルアミノ誘導体に対して通常1~10倍モル、好ましくは1.2~5倍モル使用すれば十分である。

目的物の単離精製方法としては、再結晶、シリカゲルを用いた各種のクロマトグラフィー、蒸留等の有機合成上公知の手法を採用することができる。

本発明の一般式〔I〕の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩の投与形態としては、注射剤（皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙げることができる。

本発明化合物を含有する上記の薬学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1~99.5%、好ましくは約0.5~95%を含有する。

本発明化合物又は本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的に活性な化合物を含ませることができる。

又は、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物の臨床的投与量は、年令、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日 0.003 ~ 1.5 g 好ましくは 0.01 ~ 0.6 g 程度である。

しかし、必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

本発明化合物は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、澱粉、マンニット；結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えば澱粉、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム塩、

メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

坐剤は、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナット油等を使用して調製される。

発明を実施するための最良の形態

実施例（合成例、製剤例、試験例）

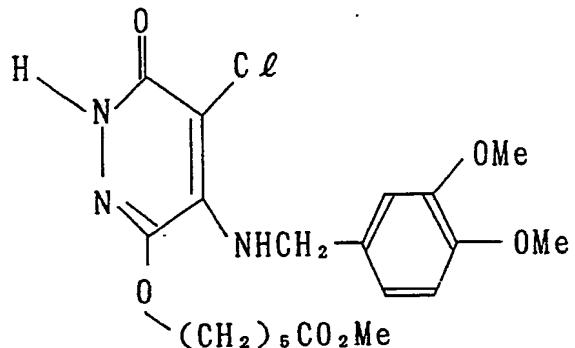
以下、本発明について、実施例（合成例、製剤例、試験例）を挙げて詳述するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

尚、合成例又は表Ⅱ中の「NMR」、「IR」、「MS」の各記号は、それぞれ「核磁気共鳴スペクトル」、「赤外線吸収スペクトル」及び「質量スペクトル」を表わす。又、特別の記載がない場合は赤外線吸収スペクトルは KBr錠剤法で、核磁気共鳴スペクトルは重水素クロロホルム中で測定している。

表Ⅱ中の「MS」は親ピーク又は代表的なフラグメントピークのみを記載した。

合成例 1

4 - クロロ - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - (5 - メトキシカルボニルペニチルオキシ) - 3 (2 H) - ピリダジノン (化合物 No. 1)



4, 5 - ジクロロ - 6 - (5 - メトキシカルボニルペニチルオキシ) - 3 (2 H) - ピリダジノン 4. 13 g、3, 4 - ジメトキシベンジルアミン 6. 70 g、1, 4 - ジオキサン 130 mL 及び水 130 mL の混合物を攪拌下終夜加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、得られる残留物に水を注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去する。得られる残留物をクロロホルム - n - ヘキサン - ジエチルエーテルから結晶化し、融点 111 ~ 112 °C の無色結晶として標題化合物 5. 28 g を得た。

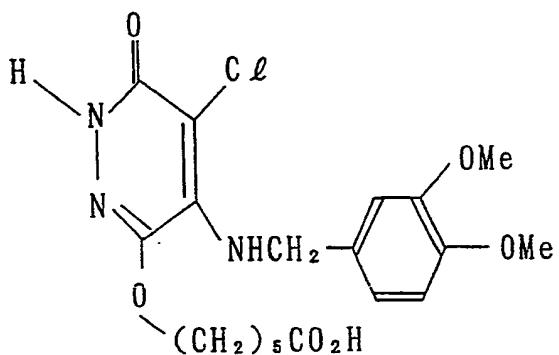
NMR

δ : 11.71(1H, broad s), 6.71(3H, s), 5.02(1H, collapsed t), 4.76(2H, d), 4.11(2H, t), 3.80(6H, s), 3.57(3H, s), 2.26(2H, t), 2.1 ~ 1.2(6H, m).

MS(m/e) : 439(M⁺), 404, 151(100%) .

合成例 2

4-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-(5-カルボキシペンチルオキシ)-3(2H)-ピリダジノン (化合物No. 2)



合成例 1 で製造した 4-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-(5-メトキシカルボニルペニチルオキシ)-3(2H)-ピリダジノン (化合物No. 1) 24.0 mg、水酸化ナトリウム 6.5 mg、メタノール 1.0 mL 及び水 1 mL の混合物を 60 ~ 70 °C にて 1 時間攪拌する。反応液を減圧下留去、得られる残留物に水を注ぎ、希塩酸で pH を 1 ~ 2 とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水の順に洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去する。残留固体物をクロロホルム-ジエチルエーテルから結晶化し、融点 150.5 ~ 151.5 °C の無色結晶として標題化合物 1.92 mgを得た。

NMR

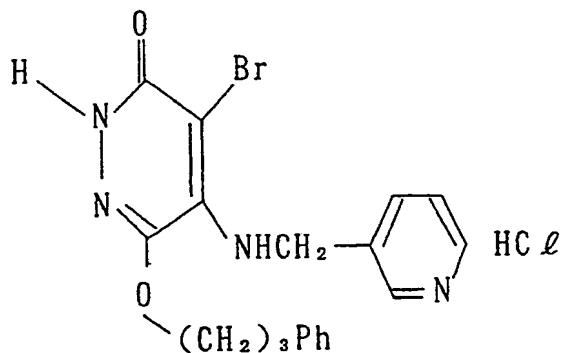
δ : 6.70(3H, s), 5.14(1H, collapsed t), 4.75(2H, d), 4.10(2H, t), 3.79(6H, s), 2.29(2H, t), 2.0 ~ 1.2(6H, m).

IR : ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 3100, 2910, 1720, 1610.

MS(m/e) : 425(M⁺), 390, 151(100%) .

合成例 3

4 - ブロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 -
 (3 - フェニルプロポキシ) - 3 (2 H) - ピリダジノン塩
 酸塩 (化合物 No. 85)

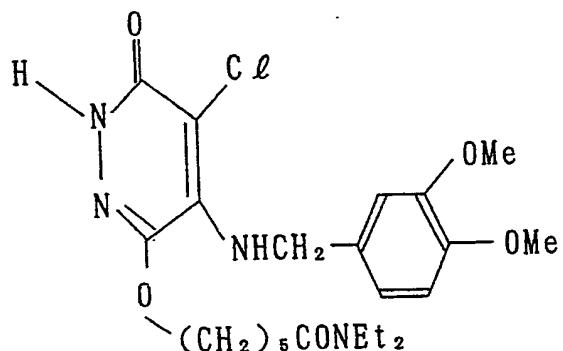


4 - ブロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 -
 (3 - フェニルプロポキシ) - 3 (2 H) - ピリダジノン
 (化合物 No. 101) 2.50 g を 10% 塩化水素メタノ
 ール溶液 150 mL に 溶解し、室温下 1 時間攪拌する。溶媒を
 減圧下留去し、得られる残留物をメタノール - ジエチルエ
 テルから結晶化し、融点 203 ~ 205 °C の無色結晶として
 標題化合物 2.68 g を得た。

MS(m/e) : 414(M⁺-HCl), 335, 322, 296, 217, 118(100%) .

合成例 4

4 - クロロ - 5 - (3,4 - ジメトキシベンジルアミノ) -
 6 - (5 - N,N - ジエチルアミノカルボニルペニチルオキシ)
 - 3 (2 H) - ピリダジノン (化合物 No. 12)



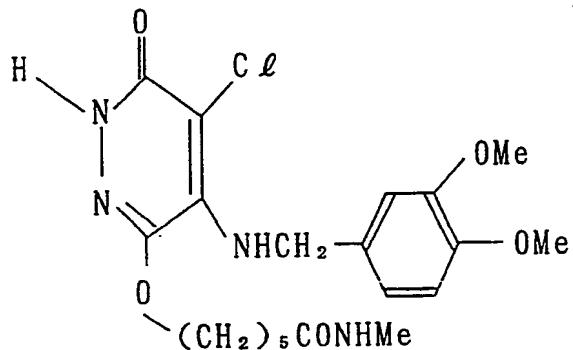
合成例 2 で製造した 4 - クロロ - 5 - (3, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - (5 - カルボキシペンチルオキシ) - 3 (2 H) - ピリダジノン (化合物 No. 2) 200 mg、トリエチルアミン 60 mg 及びテトラヒドロフラン 10 mL の混合物中に氷冷下クロル炭酸エチル 60 mg を加え、同温度で 1. 5 時間攪拌、続いてジエチルアミン 100 mg を加える。氷浴をはずし、2. 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去する。残留物に水を注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去、得られる残留物をクロロホルム - デシケーターから結晶化し融点 148 ~ 149.5 °C の無色結晶として標題化合物 209 mg を得た。

NMR

δ : 6.75(3H, s), 5.15(1H, collapsed t), 4.79(2H, d), 4.15(2H, t), 3.83(6H, s), 3.81, 3.76(各 2H, q), 2.27(2H, t), 2.1 ~ 1.9(6H, m), 1.15, 1.10(各 3H, t).
 MS(m/e) : 480(M⁺), 445, 310, 275, 170(100%), 151.

合成例 5

4 - クロロ - 5 - (3, 4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - (5 - N - メチルアミノカルボニルペニチルオキシ) - 3 (2H) - ピリダジノン (化合物No. 8)



合成例 1 で製造した4 - クロロ - 5 - (3, 4 -ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - (5 - メトキシカルボニルペニチルオキシ) - 3 (2H) - ピリダジノン (化合物No. 1) 200 mg、40% メチルアミン水溶液 2 mL 及びメタノール 6 mL の混合物を 8 時間加熱還流する。反応混合物を減圧留去に付し、得られる残留物をクロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水の順に洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去する。残留物をクロロホルム - ジエチルエーテルから結晶化し、融点 103 ~ 104 °C の無色結晶として標題化合物 146 mg を得た。

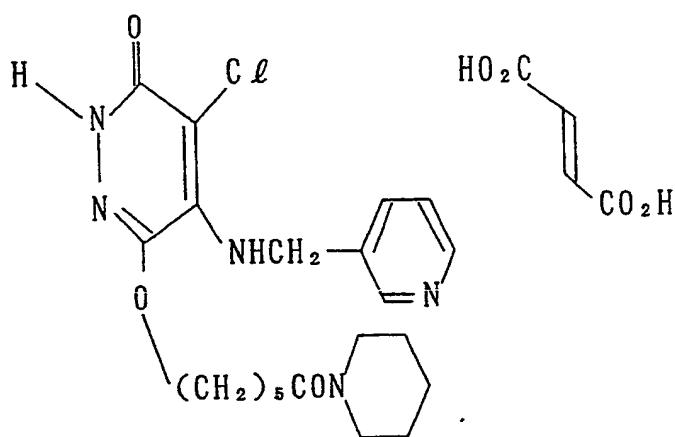
NMR

δ : 11.65(1H, broad s), 6.73(3H, s), 6.0 ~ 5.5(1H, broad m), 5.02(1H, collapsed t), 4.76(2H, d), 4.10(2H, t), 3.81(6H, s), 2.74(3H, d), 2.12(2H, collapsed t), 1.9 ~ 1.3(6H, m).

MS(m/e) : 438(M⁺), 403, 310, 274, 151(100%), 128.

合成例 6

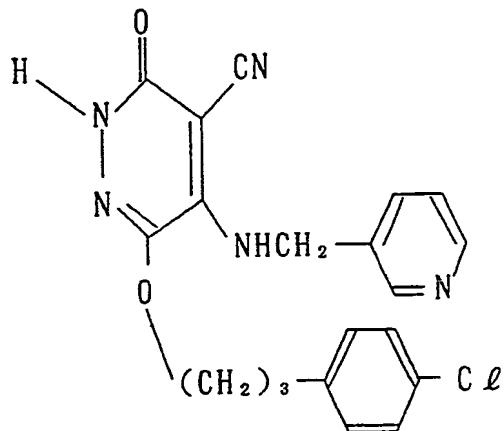
4-クロロ-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-[5-(1-ピペリジノカルボニルペンチルオキシ)]-3(2H)-ピリダジノンフマル酸塩（化合物No. 73）



4-クロロ-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-[5-(1-ピペリジノカルボニルペンチルオキシ)]-3(2H)-ピリダジノン（化合物No. 33）1.0 g、フマル酸268 mg及びメタノール20 mLの混合物を室温下1時間攪拌する。反応混合物を減圧留去に付し、得られる残留固体をクロロホルム-酢酸エチルから結晶化し、融点156～158°Cの無色結晶として標題化合物1.06 gを得た。
MS(m/e) : 433[M⁺-(CH-CO₂H)₂], 398, 287, 251, 216, 182(100%).

合成例 7

4 - シアノ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 -
 [3 - (4 - クロロフェニルプロポキシ)] - 3 (2 H) -
 ピリダジノン (化合物 No. 107)



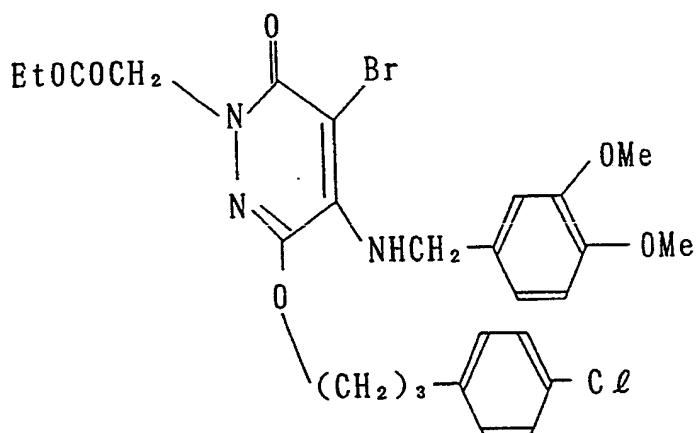
4 - プロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 -
 [3 - (4 - クロロフェニルプロポキシ)] - 3 (2 H) -
 ピリダジノン (化合物 No. 106) 1. 0 g、シアノ化銅
 587 mg 及び N - メチルピロリドン 20 mL の混合物を 120
 ~ 130 °C にて 6 時間攪拌する。室温まで冷却した後、飽和
 塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。抽
 出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を
 留去する。残留物をアセトニトリルから結晶化し、融点 18
 8 ~ 190 °C の微黄白色結晶として標題化合物 313 mg を得
 た。

MS (m/e) : 395 (M⁺), 350, 243, 152 (100%), 124.

IR : ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 3100, 2850, 2200, 1620.

合成例 8

2-エトキシカルボニルメチル-4-ブロモ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニルプロポキシ)]-3(2H)-ピリダジノン(化合物No. 238)

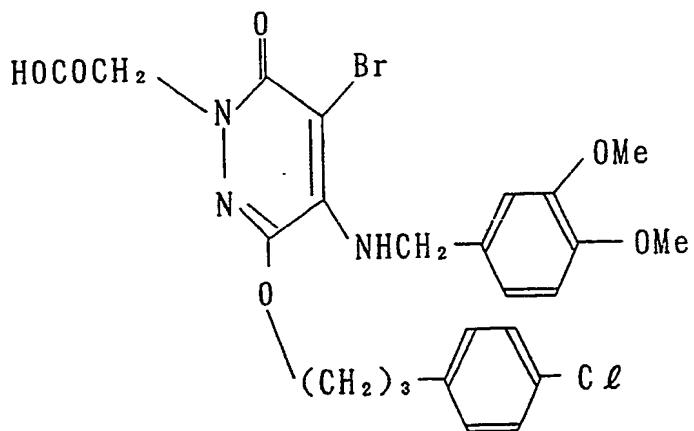


4-ブロモ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニルプロポキシ)]-3(2H)-ピリダジノン(化合物No. 239) 100mg、炭酸カリウム33mg、プロモ酢酸エチル49mg、ヨウ化ナトリウム316mg及びメチルエチルケトン5mLの混合物を5時間加熱還流する。不溶物を濾別後、減圧下溶媒を留去し、得られる残留物に水を注ぎ、クロロホルムで抽出する。飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、無色油状物として標題化合物8 2mgを得た。

MS(m/e): 593(M⁺), 514, 288, 259, 151(100%).

合成例 9

2-カルボキシメチル-4-プロモ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニルプロポキシ)]-3(2H)-ピリダジノン(化合物No.227)

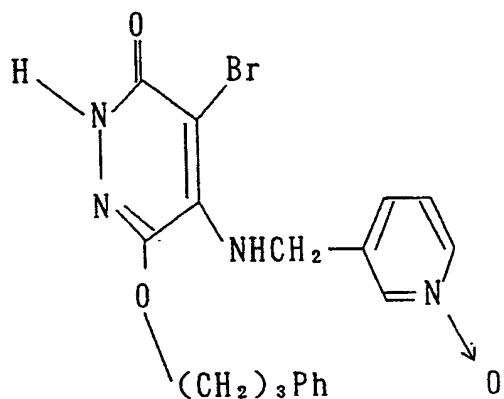


合成例 8 で製造した 2-エトキシカルボニルメチル-4-ブロモ-5-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニルプロポキシ)]-3(2H)-ピリダジノン(化合物No. 238) 80mg、水酸化ナトリウム 16mg、メタノール 2mL 及び水 0.2mL の混合物を室温にて 2 時間攪拌する。反応液を減圧下留去、得られる残留物に水を注ぎ、希塩酸で pH を 1~2 とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残留物をクロロホルム-ジエチルエーテルから結晶化し、融点 140~141°C の無色結晶として標題化合物 49mg を得た。

MS(m/e) : 486($M^+ - Br$), 427, 371, 151(100%).

合成例 10

4-ブロモ-5-[3-(N-オキシピリジルメチルアミノ)]-6-(3-フェニルプロポキシ)-3(2H)-ピリダジノン（化合物No. 230）



4-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-(3-フェニルプロポキシ)-3(2H)-ピリダジノン（化合物No. 101）250mg、メタクロロ過安息香酸167mg及びジクロロメタン10mLの混合物を室温下6時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加え、有機層を分離する。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残留固体をクロロホルム-ジエチルエーテルから結晶化し、融点191～192°Cの無色結晶として標題化合物を得た。

MS(m/e) : 414(M⁺-O), 335, 323, 295, 217, 91(100%).

上記合成例に準じて合成した化合物を表Ⅱに示した。化合物の構造は、表Ⅰに示した化合物番号により参照される。表中の最右欄には準用した合成例の番号を記した。

表 II

化合物 No	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No
1	111 ~112	合成例 1 参照	1
2	150.5~151.5	合成例 2 参照	1
3	111.5~112.5	380(M ⁺), 345(100%)	1
4	195 ~195.5	366(M ⁺), 92(100%)	2
5	171 ~172	338(M ⁺), 92(100%)	1
6	240 ~240.5	292(M ⁺ -H ₂ O), 92(100%)	2
7	194 ~198	324(M ⁺ -HCl), 92(100%)	3
8	103 ~104	合成例 5 参照	5
9	179 ~180	452(M ⁺), 151(100%)	4
10	167 ~167.5	424(M ⁺), 151(100%)	4
11	164 ~165	494(M ⁺), 184(100%)	4
12	148 ~149.5	合成例 4 参照	4
13	155 ~156	520(M ⁺), 210(100%)	4
14	135.5~136.5	425(M ⁺), 151(100%)	1
15	167 ~168.5	397(M ⁺), 151(100%)	2
16	163 ~164	424(M ⁺), 151(100%)	4
17	136 ~138	452(M ⁺), 151(100%)	4
18	181 ~181.5	466(M ⁺), 155(100%)	4
19	167 ~168	397(M ⁺), 151(100%)	1
20	192 ~194	369(M ⁺), 151(100%)	2
21	182 ~185	542(M ⁺), 151(100%)	1
22	163 ~165	483(M ⁺), 92(100%)	1
23	200 ~201	494(M ⁺), 151(100%)	1
24	固体物	435(M ⁺), 217(100%)	1
25	108 ~108.5	508(M ⁺), 198(100%)	4

表 II (続)

化合物 No	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No
26	189 ~190	492(M ⁺), 182(100%)	4
27	201 ~201.5	478(M ⁺), 168(100%)	4
28	163 ~164	421(M ⁺), 170(100%)	4
29	173 ~175	393(M ⁺), 142(100%)	4
30	108.5~109	467(M ⁺), 151(100%)	1
31	132.5~133	418(M ⁺ -Cl), 151(100%)	1
32	165 ~166	419(M ⁺), 168(100%)	4
33	173.5~176	433(M ⁺), 182(100%)	4
34	169.5~170	480(M ⁺), 170(100%)	4
35	145 ~146.5	508(M ⁺), 198(100%)	4
36	127 ~128	536(M ⁺), 226(100%)	4
37	162 ~163	506(M ⁺), 151(100%)	4
38	163.5~164	520(M ⁺), 151(100%)	4
39	157.5~158	522(M ⁺), 151(100%)	4
40	145 ~145.5	423(M ⁺), 135(100%)	1
41	125 ~126	483(M ⁺), 151(100%)	1
42	166 ~167	469(M ⁺), 151(100%)	2
43	144 ~144.5	496(M ⁺), 151(100%)	4
44	180 ~180.5	522(M ⁺), 151(100%)	4
45	161 ~161.5	536(M ⁺), 151(100%)	4
46	114 ~116	524(M ⁺), 170(100%)	4
47	136 ~137	552(M ⁺), 198(100%)	4
48	135 ~136	538(M ⁺), 151(100%)	4
49	157 ~158	409(M ⁺), 135(100%)	2
50	153 ~155	464(M ⁺), 151(100%)	4

表 II (続)

化合物 No.	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No.
51	114 ~116	461(M ⁺), 217(100%)	4
52	吸湿性固体物	461(M ⁺ -HCl), 217(100%)	3
53	103 ~104	436(M ⁺), 135(100%)	4
54	123 ~124	464(M ⁺), 170(100%)	4
55	124 ~125	492(M ⁺), 198(100%)	4
56	148 ~149	462(M ⁺), 168(100%)	4
57	144 ~145	476(M ⁺), 182(100%)	4
58	121 ~122	478(M ⁺), 135(100%)	4
59	121 ~122	432(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
60	118 ~119	478(M ⁺), 151(100%)	4
61	187 ~187.5	506(M ⁺), 196(100%)	4
62	165.5~166	534(M ⁺), 98(100%)	4
63	156.5~157	524(M ⁺), 170(100%)	4
64	133 ~133.5	552(M ⁺), 198(100%)	4
65	116 ~116.5	580(M ⁺), 226(100%)	4
66	148.5~150	550(M ⁺), 196(100%)	4
67	150 ~151	564(M ⁺), 210(100%)	4
68	141 ~142	566(M ⁺), 487(100%)	4
69	87 ~ 89	419(M ⁺), 84(100%)	4
70	固体物	463(M ⁺), 84(100%)	4
71	112 ~114	478(M ⁺), 168(100%)	4
72	170 ~173	433(M ⁺ -HCl), 182(100%)	3
73	156 ~158	合成例 6 参照	6
74	160 ~162	461(M ⁺), 210(100%)	4
75	吸湿性固体物	461(M ⁺ -HCl), 210(100%)	3

表 II (続)

化合物 No.	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No.
76	135 ~137	461[M ⁺ -(CH-CO ₂ H) ₂], 210(100%)	6
77	142 ~144	433(M ⁺), 182(100%)	4
78	吸湿性固体物	405(M ⁺ -HCl), 153(100%)	3
79	吸湿性固体物	433(M ⁺ -HCl), 182(100%)	3
80	178 ~181	400(M ⁺ -HCl), 105(100%)	3
81	吸湿性固体物	419(M ⁺ -HCl), 168(100%)	3
82	吸湿性固体物	463(M ⁺ -HCl), 168(100%)	3
83	121 ~123	459(M ⁺), 380(100%)	1
84	154 ~156	473(M ⁺), 394(100%)	1
85	203 ~205	合成例 3 参照	3
86	133 ~134	588(M ⁺), 278(100%)	4
87	95 ~ 96	616(M ⁺), 180(100%)	4
88	106 ~107	528(M ⁺ -Q83), 154(100%)	1
89	211 ~212	410(M ⁺), 92(100%)	2
90	152 ~154	429(M ⁺), 151(100%)	1
91	134 ~135	370(M ⁺), 91(100%)	1
92	190 ~202	370(M ⁺ -HCl), 91(100%)	3
93	166 ~172	370[M ⁺ -(CH-CO ₂ H) ₂], 91(100%)	6
94	105 ~106	380, 182(100%)	1
95	145.5~146	211(100%), 141	1
96	155 ~156	276, 211(100%)	1
97	169 ~170	296, 211(100%)	1
98	132 ~132.5	515(M ⁺ -Br), 170(100%)	1
99	149 ~150	535(M ⁺), 170(100%)	1
100	142 ~143	211(100%), 141	1

表 II (続)

化合物 No	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No
101	130 ~133	414(M ⁺), 91(100%)	1
102	118 ~119	428(M ⁺), 91(100%)	1
103	146 ~147	408(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
104	203 ~205	471(M ⁺), 106(100%)	1
105	153.5~154	404(M ⁺), 125(100%)	1
106	148 ~150	448(M ⁺), 151(100%)	1
107	188 ~190	合成例 7 参照	7
108	156.5~157	480(M ⁺), 126(100%)	1
109	142 ~143	522(M ⁺), 126(100%)	1
110	139.5~140	421(M ⁺), 126(100%)	1
111	173 ~174	435(M ⁺), 140(100%)	1
112	142.5~144	494(M ⁺), 140(100%)	1
113	209 ~214	485(M ⁺ -HCl), 190(100%)	3
114	173 ~175	296[M ⁺ -(CH ₂) ₃ CONHPh], 161(100%)	4
115	218.5~219	205[M ⁺ -(CH ₂) ₃ CON-Q96, CH ₂ -Q23)], 151(100%)	4
116	233 ~234	205[M ⁺ -(CH ₂) ₃ CONH-Q97], 151(100%)	4
117	216 ~216.5	551(M ⁺), 151(100%)	4
118	132 ~134	437(M ⁺), 142(100%)	4
119	131 ~132	505(M ⁺), 210(100%)	4
120	129 ~130	354[M ⁺ -(CH ₂) ₃ CONMe-Q2], 151(100%)	4
121	97 ~104	499(M ⁺ -HCl), 204(100%)	3
122	141 ~144	392(M ⁺ -Br), 76(100%)	4
123	105 ~110	513(M ⁺ -HCl), 218(100%)	3
124	153 ~155	485(M ⁺), 190(100%)	4

表 II (続)

化合物 No.	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No.
125	110 ~111	572(M ⁺), 218(100%)	4
126	186 ~193	479(M ⁺ -HCl), 184(100%)	3
127	199 ~201	451(M ⁺), 156(100%)	4
128	176 ~176.5	568(M ⁺), 258(100%)	4
129	145 ~147	471(M ⁺), 105(100%)	1
130	164 ~165	530(M ⁺), 151(100%)	4
131	101 ~103	463(M ⁺), 98(100%)	1
132	137 ~140	449(M ⁺), 98(100%)	1
133	152 ~152.5	522(M ⁺), 151(100%)	1
134	123 ~123.5	477(M ⁺), 398(100%)	1
135	アモルファス	463(M ⁺ -HCl), 168(100%)	3
136	142 ~143	459(M ⁺), 45(100%)	1
137	129.5~131	522(M ⁺), 168(100%)	1
138	192 ~193.5	431(M ⁺), 136(100%)	1
139	119 ~119.5	439(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
140	168 ~170	490(M ⁺), 151(100%)	1
141	192.5~194	493(M ⁺), 198(100%)	1
142	103 ~109	521(M ⁺), 184(100%)	1
143	164 ~165	473(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
144	142 ~143	501(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
145	168 ~169	445(M ⁺), 122(100%)	1
146	107 ~108	473(M ⁺), 98(100%)	1
147	179 ~180	504(M ⁺), 151(100%)	1
148	138.5~139	453(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
149	139 ~139.5	393(M ⁺ -OMe), 98(100%)	1

表 II (続)

化合物 No.	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No.	
150	134	~136	439(M ⁺), 92(100%)	1
151	190	~191	411(M ⁺), 116(100%)	1
152	153	~154	484(M ⁺), 151(100%)	1
153	97	~ 99	498(M ⁺), 151(100%)	1
154	107	~108	439(M ⁺), 144(100%)	1
155	102.5	~104	453(M ⁺), 102(100%)	1
156	122	~123	425(M ⁺), 130(100%)	1
157	106.5	~107	498(M ⁺), 151(100%)	1
158	134.5	~136	512(M ⁺), 151(100%)	1
159	123	~124.5	451(M ⁺), 100(100%)	1
160	129	~130	465(M ⁺), 386(100%)	1
161	油状物		437(M ⁺), 142(100%)	1
162	139	~140	524(M ⁺), 151(100%)	1
163	133	~134.5	496(M ⁺), 151(100%)	1
164	135	~142	395[M ⁺ -(NHPh, HCl)], 119(100%)	3
165	170	~177	398[M ⁺ -(CONHPh, HCl)], 119(100%)	3
166	188	~205	448(M ⁺ -HCl), 151(100%)	3
167	184	~190	404(M ⁺ -HCl), 125(100%)	3
168	153	~156	418(M ⁺), 125(100%)	1
169	160	~161	448[M ⁺ -(CH-CO ₂ H) ₂], 151(100%)	6
170	155	~156	448[M ⁺ -½(HC(OH)CO ₂ H) ₂], 151(100%)	6
171	163	~165	448[M ⁺ -½(CH-CO ₂ H) ₂], 151(100%)	6
172	178.5	~179.5	448[M ⁺ -½(CO ₂ H) ₂], 151(100%)	6
173	112	~114	444(M ⁺), 148(100%)	1
174	130	~131	458(M ⁺), 121(100%)	1

表 II (続)

化合物 No.	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No.
175	103 ~105	472(M ⁺), 121(100%)	1
176	124 ~126	428(M ⁺), 121(100%)	1
177	150 ~152	424(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
178	152 ~154	487(M ⁺ -Br), 184(100%)	1
179	103 ~105	539(M ⁺), 132(100%)	1
180	147 ~151	460(M ⁺), 164(100%)	1
181	205 ~215	476(M ⁺ -HCl), 217(100%)	1
182	129 ~131	474(M ⁺), 178(100%)	1
183	169 ~170	533(M ⁺), 151(100%)	1
184	126 ~127	502(M ⁺), 164(100%)	1
185	109 ~111	561(M ⁺), 151(100%)	1
186	131 ~132	502(M ⁺), 164(100%)	1
187	103 ~105	561(M ⁺), 151(100%)	1
188	188 ~190	460(M ⁺), 164(100%)	1
189	163.5~164	519(M ⁺), 151(100%)	1
190	85.5~ 86	444(M ⁺), 148(100%)	1
191	187 ~188	472(M ⁺), 147(100%)	1
192	149 ~150.5	561(M ⁺), 151(100%)	1
193	206 ~210	420(M ⁺ -HCl), 97(100%)	3
194	209 ~210	420(M ⁺), 97(100%)	1
195	138 ~142	479(M ⁺), 151(100%)	1
196	143 ~145	415(M ⁺), 336(100%)	1
197	152.5~153	474(M ⁺), 151(100%)	1
198	91 ~ 96	416(M ⁺), 337(100%)	1
199	168 ~168.5	475(M ⁺), 151(100%)	1

表 II (続)

化合物 No	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No
200	134 ~134.5	405(M ⁺), 92(100%)	1
201	130.5~131	464(M ⁺), 151(100%)	1
202	116 ~126	452(M ⁺), 151(100%)	3
203	110 ~120	442(M ⁺), 58(100%)	3
204	179 ~184	454(M ⁺ -HCl), 86(100%)	3
205	115 ~120	571(M ⁺), 151(100%)	3
206	127 ~132	605(M ⁺), 151(100%)	3
207	160 ~168	567(M ⁺ -Br), 151(100%)	3
208	150 ~151	413(M ⁺), 135(100%)	1
209	144 ~146	464(M ⁺), 135(100%)	1
210	162 ~163	428(M ⁺), 91(100%)	1
211	181 ~182	427(M ⁺), 135(100%)	1
212	145 ~146	519(M ⁺), 135(100%)	1
213	156 ~165	589(M ⁺), 135(100%)	3
214	176 ~179	252[M ⁺ -CH ₂ C(Me ₂)CH ₂ -Q2], 125(100%)	3
215	167 ~168	392(M ⁺ -Br), 135(100%)	1
216	190 ~192	447(M ⁺), 135(100%)	1
217	油状物	441(M ⁺), 135(100%)	8
218	97 ~ 98	455(M ⁺), 135(100%)	8
219	147 ~148	481(M ⁺), 135(100%)	1
220	174 ~177	462(M ⁺), 125(100%)	1
221	131 ~132	482(M ⁺), 125(100%)	1
222	151 ~153	432(M ⁺), 155(100%)	1
223	141 ~144	438(M ⁺), 81(100%)	1
224	168 ~169	418(M ⁺ -Br)(100%)	1

表 II (続)

化合物 No.	融点 (°C)	MS (m/e)	準用した 合成例No.
225	149 ~152	461(M ⁺), 382(100%)	1
226	油状物	521(M ⁺), 151(100%)	8
227	140 ~141	合成例9参照	9
228	108 ~108.5	515(M ⁺), 193(100%)	1
229	203 ~205	471(M ⁺), 106(100%)	1
230	191 ~192	合成例10参照	10
231	123 ~125	521(M ⁺), 105(100%)	1
232	112 ~113	549(M ⁺), 471(100%)	1
233	113 ~115	549(M ⁺), 471(100%)	1
234	146 ~147	408(M ⁺), 151(100%)	1
235	178 ~181	492(M ⁺), 121(100%)	1
236	178 ~181	527(M ⁺), 171(100%)	1
237	185 ~189	399(M ⁺ -Br), 122(100%)	1
238	油状物	合成例8参照	8
239	153 ~154	428(M ⁺ -Br), 151(100%)	1
240	油状物	518(M ⁺ -Br), 105(100%)	1

製剤例 1

錠 剂

化合物No. 85	10 g
乳 糖	20 g
澱 粉	4 g
澱 粉 (のり用)	1 g
ステアリン酸マグネシウム	0.1 g
カルボキシメチル セルロースカルシウム	7 g
全 量	42.1 g

上記成分を常法により混合した後、1錠中に50mgの活性成分を含有する糖衣錠とした。

製剤例 2

カプセル剤

化合物No. 88	10 g
乳 糖	20 g
微結晶セルロース	10 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g
全 量	41 g

上記成分を常法により混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中 50 mgの活性成分を含有するカプセル剤とした。

製剤例 3

軟カプセル剤

化合物No. 94	10 g
トウモロコシ油	35 g

全 量	4 5 g
-----	-------

上記成分を混合した後、常法により軟カプセル剤とした。

製剤例 4

軟 膏

化合物 N o . 5 5	1. 0 g
オリーブ油	2 0 g
白色ワセリン	<u>7 9 g</u>
全 量	1 0 0 g

上記成分を常法により混合し、1 %軟膏とした。

製剤例 5

エアゾル懸濁液

(A)

化合物 N o . 1 1	0. 2 5 %
ミリスチン酸イソプロピル	0. 1 0 %
エタノール	2 6. 4 0 %

(B)

1, 2 - ジクロロテトラフル オロエタンと 1 - クロロペ ンタフルオロエタンの 6 0 ～ 4 0 % の混合物	7 3. 2 5 %
---	------------

上記組成物 (A) を混合し、得られた混合液をバルブを備えた容器に仕込み、噴射剤 (B) を20°Cで約 2.46 ~ 2.81 mg/cm² ケージ圧までバルブノズルから圧入しエアゾル懸濁剤とした。

試験方法

I. 血小板凝集阻害作用

1. *in vitro*の試験

(A) ウサギ血小板凝集阻害作用

日本白色雄性ウサギ（体重1.8～2.5kg）の腹部大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム1容量を入れた注射筒で9容量の血液を採取した。これを200×g、7分間室温で遠心し、多血小板血漿（PRP）を得た。さらに残渣を2,000×g、10分間遠心して乏血小板血漿（PPP）を調製した。測定にはPRPとPPPで30万/mm³に希釈したものを用いた。凝集用セルにPRPとPPPを入れ透過度測定範囲をPRPは0%、PPPは100%に調整したのち、PRPに100%ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した被験薬を添加した（DMSOの最終濃度は0.25%）。37°C、900rpm、2分間インキュベーションした後、凝集剤を添加して凝集曲線を記録した。被験薬の凝集抑制作用をコントロールの凝集を50%阻害する濃度（IC₅₀：μM）で表わした。凝集剤ADP及びアラキドン酸（A.A.）は最大凝集を示す最少濃度（ADP：5～10μM；A.A.；0.2～0.3mM）を用いた。なお、血小板凝集測定にはNBS HEMA TRACER 601を使用した。

(B) モルモット血小板凝集阻害作用

ハートレー系雄性モルモット（体重300g前後）の腹部大動脈より同様に血液を採取し、160×g、10分間室温で遠心しPRPを得た。さらに残渣を3,000×g、15分間遠心してPPPを調製した。ウサギの試験例と同様に測

定用 PRP を調製し、100% DMSO に溶解した被験薬を添加 (DMSO 最終濃度 0.5%) し、コントロールに対する 50% 凝集阻害濃度 IC₅₀ 値を算出した。尚凝集剤には、最終濃度 0.2 mM の A.A. を用いた。

2. in vivo の試験

(A) ウサギ血小板凝集阻害作用

日本白色雄性ウサギ (体重 1.8 ~ 2.5 kg) を 18 時間絶食し、0.5% メチルセルロースに懸濁した被験薬を経口投与した。投与後、耳介動脈より経時的に採血し、in vitro での試験と同様な方法で PRP を調製し、各凝集剤による血小板凝集を測定した。薬剤の作用は投与前の凝集を 100% としたときの凝集率測定し、その阻害率を算出した。

(B) モルモット血小板凝集阻害作用

(1) ハートレー系雄性モルモット (体重 350 g 前後) を 18 時間絶食し、5% アラビアゴム溶液に懸濁した被験薬を経口投与した。投与後、腹部大動脈より経時的に採血し、in vitro での試験と同様な方法で PRP を調製し、各凝集剤による血小板凝集を測定した。薬剤の作用は投与前の凝集を 100% としたときの凝集率測定し、その阻害率を算出した。

(2) ハートレー系雄性モルモット (体重 350 g 前後) を 18 時間絶食し、5% アラビアゴム溶液に懸濁した被験薬を経口投与した。投与 1 時間後、腹部大動脈より採血し、in vitro での試験と同様な方法で PRP を調製し、各凝集剤による血小板凝集を測定した。薬剤の作用は投与前の凝集を 100% としたときの凝集率測定し、その阻害率を算出した。

(C) マウス血小板減少症モデル

ICR 雄性マウス（体重 24～30 g）に、生理食塩液にて希釈したコラーゲン（ホルム社製）1 mg / 5 mL / kg を尾静脈より投与した。5 分後、ペントバルビタール麻酔下、下大腿静脈より 3.8 % クエン酸ナトリウム 1 容量を含むプラスチック注射筒で血液 9 容量を採取した。薬物はコラーゲン投与 1 時間前に経口投与した。血液は Isotone II で 20 倍希釈し、60 × g、5 分間遠心後上層をさらに Isotone II で希釈してコールターカウンター（モデル ZM）で血小板数を測定した。

上記 I-1 及び I-2 の試験において、対照薬剤として塩酸チクロピジン（第一製薬社）及びシロスタゾール（大塚製薬社）を用いて行った。

II. 強心作用

雄性モルモット（ハートレイ系、250～400 g）を放血致死せしめた後、心臓を摘出し、予め用意した酸素（二酸化炭素を 5 % 含む）を通気した栄養液（Kreb's-Henseleit 溶液：NaCl 118.4 mM, KCl 4.7 mM, MgSO₄ · 7H₂O 1.18 mM, CaCl₂ · 2H₂O 2.5 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 24.9 mM, Glucose 11.1 mM）中に直ちに浸した。その後酸素を通気した栄養液を満たした標本作成用のシャーレに移し、酸素を通気し続けた。速やかに心房、心室に分離した後、右心室からの乳頭筋標本を作成し、予め 31 °C に保ち酸素を通気した栄養液を満たしたオルガン・バス内に懸垂し、500 mg の張力を負荷した。

乳頭筋標本は、懸垂後 20 分、40 分後に栄養液を置換し、さらに 20 分観察した後 isoproterenol を累積的に投与（最

終濃度： $3 \times 10^{-7} M$ ）し、収縮力に対する影響を観察した。懸垂後の操作を同様にもう一度繰り返した後、20分、40分後に栄養液を置換し、さらに20分観察した後、被験薬物を累積的に投与した。各被験薬物の収縮力への効果は2回目のisoproterenol 投与時の収縮力の差を100%とした時の被験薬物による変化率をパーセントで表わし、30%増強するためには必要な濃度EC₅₀（μM）を算出した。

収縮力の測定は、乳頭筋に双極白金電極を介して電気刺激装置（日本光電SEN-3201）により矩形波電気刺激 [voltage：域値×2(V), duration: 3 (msec), frequency: 1 (Hz)] を加え、発生する張力をF-Dピックアップ、ひずみ圧力アンプを介してレコーダー上に記録した。

尚、対照薬剤には強心薬ミルリノン（ウィンスロップ社）を用いた。

III. 血管拡張作用

雄性ウサギ（日本白色種、2～2.5kg）をネンブタール[体重(kg) × 0.5 + 0.5 mL]静注により麻酔した。瀉血後胸部大動脈を摘出し、予め用意した酸素（二酸化炭素を5%含む）を通気した栄養液（Kreb's-Henseleit溶液：NaCl 118.4mM, KCl 4.7mM, MgSO₄ · 7H₂O 1.188mM, CaCl₂ · 2H₂O 2.5mM, KH₂PO₄ 1.2mM, NaHCO₃ 24.9mM, Glucose 11.1mM）中に直ちに浸した。その後酸素を通気した栄養液を満たした標本作成用のシャーレに移し、血管の両端を虫ピンで固定し脂肪、結合組織を取り除いた。それにハサミを斜めに入れ、らせんに切り（幅3mm、長さ1cm程度）標本を作成した。標本の両側をクリップで固定し、予め37°Cに保ち酸素を通

気した栄養液を満たしたオルガン・バス内に懸垂し、2 g の張力を負荷した。

血管の張力は、F-D ピックアップ(日本光電 611-T)、ひずみ圧力アンプ(日本光電AP-600G)を介してレコーダー(日本光電)上に記録した。

各標本は、懸垂後20分、40分後に栄養液を置換しさらに20分観察した(この間張力は2gを保つようにした)。その後ノルエピネフリンを投与(最終濃度: $10^{-6}M$)し、血管の張力に対する影響を観察した。収縮が一定した後栄養液を置換し、その後20分、40分後に栄養液を置換し、さらに20分観察した後、収縮惹起剤で収縮させた。収縮が一定した後、被験薬物を累積的に投与した。実験終了後、パパベリンを投与(最終濃度: $10^{-4}M$)し完全弛緩を得た。

各被験薬物の惹起剤による収縮に対する効果は、惹起剤投与時とパパベリン投与後の張力の差を100%とした時の、被験薬物による変化率をパーセントで表わした。

IV. 抗SRS-A作用(気管支拡張作用)

薬物

被験薬物は100% dimethylsulfoxide(DMSO, 和光純薬)に溶解、希釈して用いた。Leukotriene D₄(LTD₄, Ultrafine)は蒸留水で希釈した。

Indomethacin(Indo, Sigma)は100% ethanol(EtOH, 小宗化学)に溶解した。Aminophylline(AP, Sigma), histamine dihydrochloride(His, 和光純薬)は蒸留水に溶解した。DMSO, EtOHのバス内最終濃度はそれぞれ0.25, 0.1% v/v以下とした。

方 法

300 - 450 g のモルモットを放血致死させ、気管を摘出し、脂肪、結合組織を取り除いた後、幅約 2 mm のらせん状に切り平滑筋組織を 4 個含むように 2 - 3 本に分割した。標本は 37 °C、95% O₂ + 5% CO₂ を通気した modified-Tyrode 液を含む 8 ml のオルガン・バス中に懸垂し 1 g の荷重を加えた。筋の弛緩はアイソトニックトランスジューサー（日本光電、TD-112S）を介してペンレコーダー（横河北辰電機、Type 3066）で記録した。

Modified-Tyrode 液の組成は以下のとおりである (mM)。

NaCl 137, KCl 2.7, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.0, NaHCO₃ 20,
NaH₂PO₄ 0.32, Glucose 11.

標本を 50 - 60 分休ませた後 Histamine dihydrochloride 100 μM で収縮させ、反応が一定した後、洗浄し 20 - 30 分間休ませた。Indomethacin 5 μM を加えさらに 30 分間インキュベーションした後、LTD₄ 30 nM を加え収縮させた。反応が一定した後、被験薬物を累積的に適用した。最後に AP 1 mM を加え最大弛緩反応を得た。結果は AP の弛緩を 100%とした場合の弛緩パーセントで表し、50% 弛緩させる濃度 (EC₅₀, μM) を求めた。

尚、対照薬剤には選択的 SRS-A 拮抗剤として認められている FPL-55712 ((ファイソン社) ; ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリ (Journal of Medicinal Chemistry), 20 卷, 371 ~ 379 頁, 1977 年) を用いた。

試験結果

I 血小板凝集阻害作用

1. *in vitro*の試験 ; (A), (B)

表 III - 1～3 に供試化合物の血小板凝集阻害作用を
IC₅₀値 (μM) で示した。

表 III - 1

供試化合物 化合物番号	ウサギPRP ; IC ₅₀	
	ADP	A. A.
1	0.22	0.5
シロスタゾール	28.0	8.8

表 III - 2

供試化合物 化合物番号	ウサギPRP			供試化合物 化合物番号	ウサギPRP		
	ADP; IC ₅₀				ADP; IC ₅₀		
9	0.32			1	43		
11	0.85			1	53		
12	0.93			1	58		
13	0.52			1	62		
21	6.0			1	66		
26	0.16			1	67		
27	0.24			1	69		
29	0.58			1	73		
30	0.29			1	77		
36	0.45			1	78		
38	0.52			1	80		
42	18.0			1	83		
47	0.05			1	81		
48	0.15			1	88		
54	2.7			1	90		
61	0.19			1	92		
70	0.43			1	95		
76	1.2			1	99		
85	0.10			2	06		
86	0.33			2	10		
120	0.6			2	30		
133	0.18			2	39		
137	0.13			シロスタゾール			
					28.0		

表 III-3

供試化合物 化合物番号	モルモット P R P A. A. ; I C ₅₀
8 5	0. 0 2 6
8 8	0. 0 1 8
9 4	0. 0 1 8
9 9	0. 1 8
シロスタゾール	1. 4

2. in vivo の試験

(A) ウサギ血小板凝集阻害作用

表 III-4

供試化合物 化合物番号	投与量 (mg/kg)	例数	凝集 惹起剤	平均阻害率(%)	
				1時間	3時間
72	50	2	ADP	57	59
72	50	2	A. A.	98	86
75	50	2	ADP	65	31
75	50	2	A. A.	76	21
塩酸チクロビン	300	3	ADP	24	36
塩酸チクロビン	300	3	A. A.	13	2

(B) モルモット血小板凝集抑制作用

表 III-5

供試化合物 化合物番号	投与量 (mg/kg)	例数	凝集 惹起剤	平均阻害率(%)	
				1時間	3時間
166	10	3	A. A.	85	59
181	30	1	A. A.	69	71
158	30	1	A. A.	68	35

表 III - 6

供試化合物 化合物番号	投与量 (mg/kg)	凝集 惹起剤	阻害率 (%)
85	3	A. A.	57. 8
92	10	A. A.	92. 5
152	10	A. A.	93. 1
166	3	A. A.	93. 1
181	10	A. A.	88. 6
169	10	A. A.	92. 7

(C) マウス血小板減少抑制作用

表 III - 7

供試化合物 化合物番号	投与量 (mg/kg)	例数	平均抑制率 ^{**} (%)
38	30	5	31. 4*
52	30	5	51. 1*
84	10	5	55. 0**
85	30	5	36. 6*
塩酸チクロビゾン	300	6	30. 1*
塩酸チクロビゾン	100	6	13. 7
シロスタゾール	100	5	39. 4*
シロスタゾール	30	6	18. 3

*¹ : *印5%, **印1%の危険率で統計的に対照値と有意な差を認めた。

III. 強心作用

表 IV

供試化合物 化合物番号	心収縮力 EC_{50} (μM)	最大反応率 * ² % (μM)
11	11.2	57.7(300)
44	20.6	51.0(300)
ミルリノン	33.9	59.1(300)

*² : 最大収縮力を isoproterenol の収縮力に対する反応率で示し、かっこ内にその時の最小濃度($300 \mu M$ まで測定)を示した。

III. 血管拡張作用

表 V

供試化合物 化合物番号	血管拡張作用 EC_{50} (μM)		
	NE ^{*3} $10^{-6}M$	U-46619 $10^{-7}M$	PGF ₂ α $10^{-6}M$
11	0.363	2.19	0.447
パパベリン	4.37	10.5	8.71

*³ : NE = ノルエピネフリン

IV. 抗SRS-A作用

表 VI

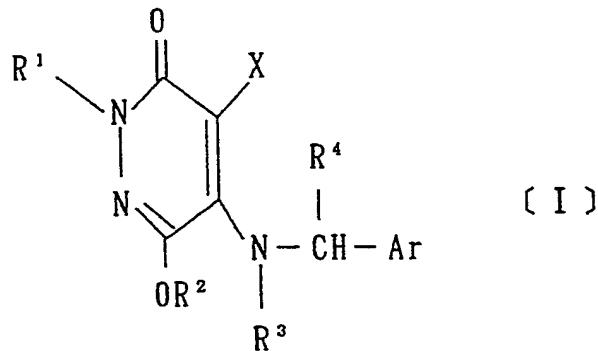
供試化合物 化合物番号	EC_{50}	供試化合物 化合物番号	EC_{50}
1 2	0.023	5 5	0.068
1 3	0.40	7 5	0.21
1 6	0.28	8 4	0.025
2 1	0.26	9 4	0.059
2 3	0.23	9 6	0.56
2 8	0.42	FPL-55712	0.10

産業上の利用可能性

以上の結果、本発明化合物は優れた血小板凝集阻害作用、強心作用、血管拡張作用、抗SRS-A作用を有することが明らかである。従って、本発明化合物は血栓性諸疾患、うっ血性心不全、高血圧症、狭心症、喘息をはじめとした即時型アレルギー疾患等の疾病に対して、有用な予防及び治療薬になり得る。

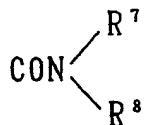
請求の範囲

1. 一般式 (I)



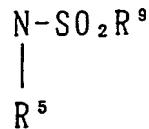
{式中、R¹は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～4のアルケニル基又は(CH₂)_nCO₂R⁵(nは1～4の整数を、R⁵は水素原子若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)を示す。

R²はA¹-Y¹(A¹は炭素数1～12の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、Y¹はCO₂R⁵(R⁵は前記に同じ。)、シアノ基、OR⁶(R⁶は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくはフェニル基を示す。)又はいずれの位置で置換してもよいチエニル基又はピリジル基、

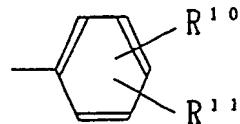


(R⁷及びR⁸はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～8の環状アルキル基、フェニル基若しくはいずれの位置で置換してもよいチアゾリル基又はチアジアゾリル基を示すか、R⁷及びR⁸が一緒になって炭素数1～3の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はフェニル基で置換されていてもよい炭素数2～8のアルキレンを形成

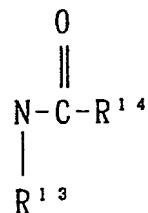
するか、窒素原子と共にモルフォリン環を形成する。)、



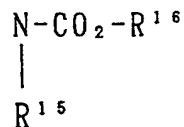
(R^5 は前記に同じ、 R^9 は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す。)、



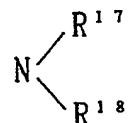
(R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、OR⁵(R⁵は前記に同じ。)、NHSO₂R⁹(R⁹は前記に同じ。)又はS(O)_m-R¹²(mは0～2の整数を、R¹²は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)を示す。但し、 R^{10} 及び R^{11} は同時に水素原子を示すことはない。)、



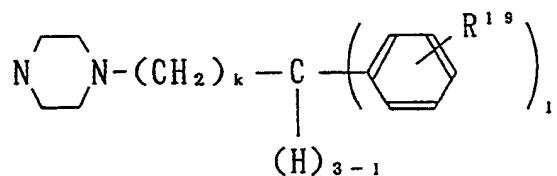
(R^{13} は水素原子を、 R^{14} はフェニル基を示すか、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になって炭素数1～3の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数2～8のアルキレンを形成する。)、



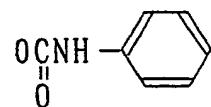
(R^{15} は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を、 R^{16} は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{15} 及び R^{16} が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、



(R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{17} 及び R^{18} が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、



(1 は 1 又は 2、k は 0 ~ 3 の整数を、 R^{19} は水素原子又はハロゲン原子を示す。) 又は



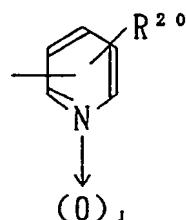
を示す。] を示すか；又は A^2-Y^2 (A^2 は酸素原子と Y^2 を結ぶ炭素鎖が炭素数 1 個の場合を除く炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアル

キル基で置換されていてもよい炭素数2～10のアルキレンを示し、Y²はフェニル基を示す。)を示す。

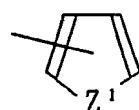
R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子若しくは炭素数1～3の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。

Xは塩素原子、臭素原子、水素原子又はシアノ基を示す。

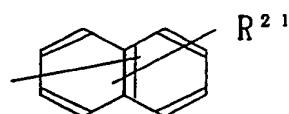
Arは



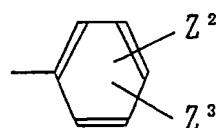
(jは0又は1を、R²⁰は水素原子、ハロゲン原子又はOR¹²(R¹²は前記と同じ。)を示す。)、



(Z¹は酸素原子又は硫黄原子を示す。)、

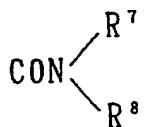


(R²¹は水素原子又はOR⁵(R⁵は前記と同じ。)を示す。)又は、

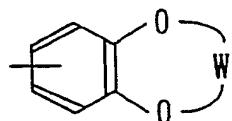


(Z²及びZ³はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素

数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、 OR^{22} (R^{22} は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 8 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)、 $O-A^1-Y^3$ (A^1 は前記と同じ、 Y^3 は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、 CO_2R^5 、



を示す (R^5 、 R^7 及び R^8 は前記に同じ。)。) 又は Z^2 及び Z^3 が一緒になってベンゼン環と共に

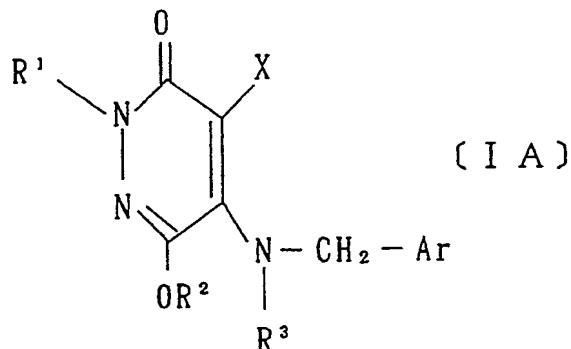


(W は炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキレンを形成する。) を示す。) を示す。}

で表わされる 3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩。

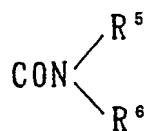
2. R^4 が水素原子、 X が塩素原子、臭素原子又はシアノ基である請求項 1 に記載の 3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩。

3. 一般式 [I A]

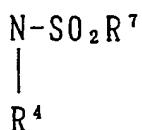


{式中、R¹は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくは(CH₂)_nCO₂R⁴（nは1～4の整数を、R⁴は水素原子若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。）を示す。}

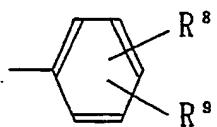
R²はA¹-Y¹〔A¹は炭素数1～12の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、Y¹はCO₂R⁴（R⁴は前記に同じ。）、シアノ基、フェノキシ基又はいずれの位置で置換してもよいチエニル基又はピリジル基、



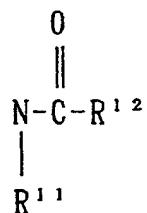
(R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～8の環状アルキル基、フェニル基若しくはいずれの位置で置換してもよいチアゾリル基又はチアジアゾリル基を示すか、R⁵及びR⁶が一緒になつて炭素数1～3の直鎖のアルキル基又はフェニル基で置換されていてもよい炭素数2～8のアルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルフォリン環を形成する。）、



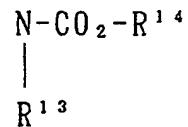
(R^4 は前記に同じ。 R^7 は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくはハロゲン原子で置換されていてよいフェニル基を示す。)、



(R^8 及び R^9 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、OR⁴(R^4 は前記に同じ。)、 $\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ (R^{10} は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)又は $\text{S(O)}_m-\text{R}^{10}$ (m は0又は2を示し、 R^{10} は前記と同じ。)を示す。但し、 R^8 及び R^9 は同時に水素原子を示すことはない。)、

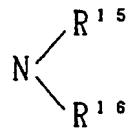


(R^{11} は水素原子を、 R^{12} はフェニル基を示すか、 R^{11} 及び R^{12} が一緒になって炭素数2～5のアルキレンを形成する。)、

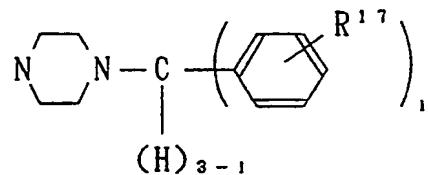


(R^{13} は水素原子若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖の

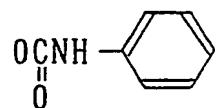
アルキル基を、 R^{14} は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になって炭素数 1 ~ 4 のアルキレンを形成する。)、



(R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{15} 及び R^{16} が一緒になって炭素数 2 ~ 6 のアルキレンを形成する。)、



(1 は 1 又は 2 を、 R^{17} は水素原子又はハロゲン原子を示す。)
又は

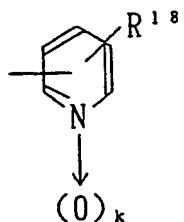


を示す。] を示すか；又は A^2-Y^2 (A^2 は酸素原子と Y^2 を結ぶ炭素鎖が炭素数 1 個の場合を除く炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを示し、 Y^2 はフェニル基を示す。) を示す。

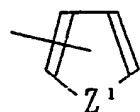
R^3 は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 3 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。

X は塩素原子、臭素原子又はシアノ基を示す。

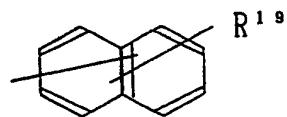
Ar は



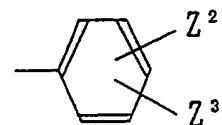
(k は0又は1を示し、 R^{18} は水素原子、ハロゲン原子又は OR^{10} (R^{10} は前記と同じ。)を示す。)、



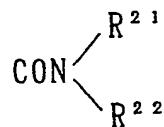
(Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を示す。)、



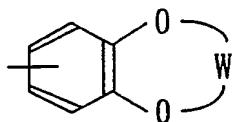
(R^{19} は水素原子又は OR^4 (R^4 は前記と同じ。)を示す。)又
は



(Z^2 及び Z^3 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素
数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、 OR^{20} (R^{20} は水素
原子若しくは炭素数1～8の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を
示す。)又は $O-A^3-Y^3$ (A^3 は炭素数1～4のアルキレンを、
 Y^3 はフェニル基、 CO_2R^4 (R^4 は前記と同じ。)、



(R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ独立に炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～7の環状アルキル基を示すか、 R^{21} 及び R^{22} が一緒になって炭素数2～6のアルキレンを形成する。)又は Z^2 及び Z^3 が一緒になってベンゼン環と共に

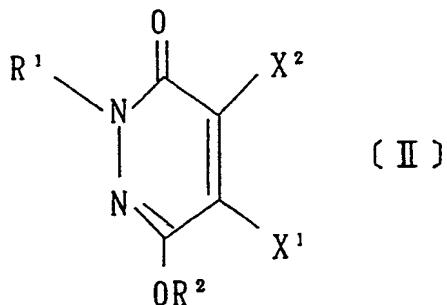


(Wは炭素数1～2のアルキレンを示す。)を示す。]を示す。}

で表わされる請求項2に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩。

4. R^1 及び R^3 が水素原子である請求項3に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩。

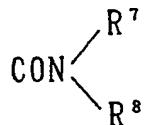
5. 一般式〔II〕



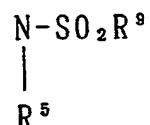
{式中、 R^1 は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～4のアルケニル基又は $(CH_2)_nCO_2R^5$ （nは1～4の整数を、 R^5 は水素原子若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。）を示す。

R^2 は A^1-Y^1 [A^1 は炭素数1～12の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、 Y^1 は CO_2R^5 (R^5 は前記に同じ。)、シアノ基、 OR^6 (R^6 は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル

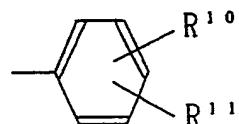
基若しくはフェニル基を示す。) 又はいずれの位置で置換してもよいチエニル基又はピリジル基、



(R⁷ 及び R⁸はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1～4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数 3～8 の環状アルキル基、フェニル基若しくはいずれの位置で置換してもよいチアゾリル基又はチアジアゾリル基を示すか、R⁷及びR⁸が一緒になつて炭素数 1～3 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はフェニル基で置換されていてもよい炭素数 2～8 のアルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルフォリン環を形成する。)、

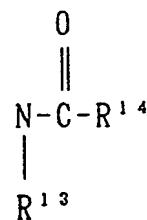


(R^5 は前記に同じ、 R^9 は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくは炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す。)、

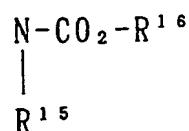


(R¹⁰ 及び R¹¹ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、OR⁵(R⁵ は前記に同じ。)、NHSO₂R⁹(R⁹ は前記に同じ。) 又は S(O)_m-R¹²(m は 0 ~ 2 の整数を、R¹² は

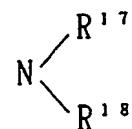
炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。) を示す。但し、R¹⁰ 及び R¹¹ は同時に水素原子を示すことはない。) 、



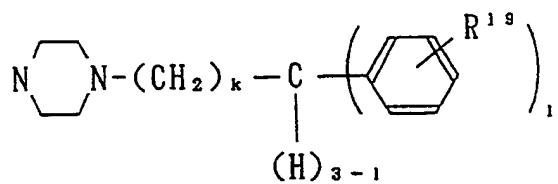
(R¹³ は水素原子を、R¹⁴ はフェニル基を示すか、R¹³ 及び R¹⁴ が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。) 、



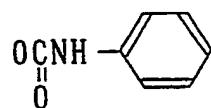
(R¹⁵ は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を、R¹⁶ は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、R¹⁵ 及び R¹⁶ が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。) 、



(R¹⁷ 及び R¹⁸ はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、R¹⁷ 及び R¹⁸ が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。) 、



(1は1又は2、kは0~3の整数を、R¹⁹は水素原子又はハロゲン原子を示す。)又は

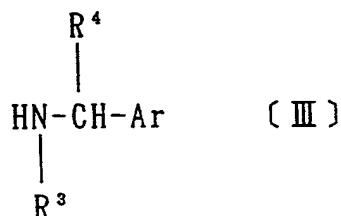


を示す。]を示すか;又はA²-Y²(A²は酸素原子とY²を結ぶ炭素鎖が炭素数1個の場合を除く炭素数1~3の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数2~10のアルキレンを示し、Y²はフェニル基を示す。)を示す。

X¹は塩素原子又は臭素原子を示し、X²は塩素原子、臭素原子又は水素原子を示す。}

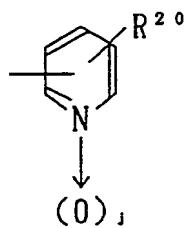
で表される4,5-ジハロ又は5-ハロ-3(2H)-ピリダジノン化合物と

一般式〔III〕

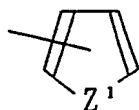


{式中、R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子若しくは炭素数1~3の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。

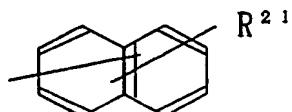
Arは



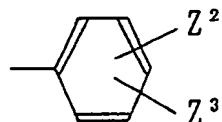
[j は 0 又は 1 を、 R^{20} は水素原子、ハロゲン原子又は OR^{12}
 $(R^{12}$ は前記と同じ。) を示す。]、



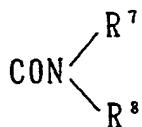
(Z^1 は酸素原子又は硫黄原子を示す。)、



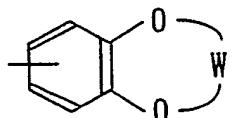
(R^{2-} は水素原子又はOR⁵(R⁵は前記と同じ。)を示す。) 又は



(Z^2 及び Z^3 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、 OR^{22} (R^{22} は水素原子若しくは炭素数1～8の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。)、 $O-A^1-Y^3$ (A^1 は前記と同じ、 Y^3 は炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、 CO_2R^5 、



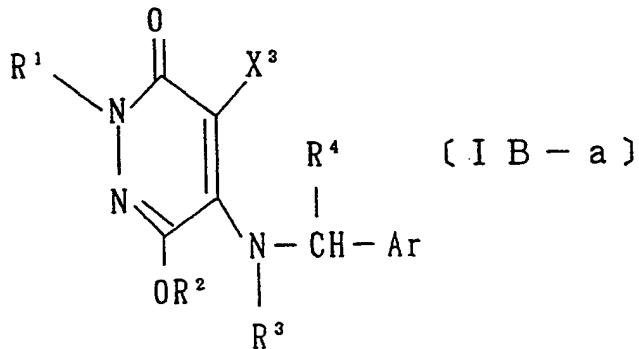
を示す (R^5 、 R^7 及び R^8 は前記に同じ。)。) 又は Z^2 及び Z^3 が
一緒にになってベンゼン環と共に



(Wは炭素数1～3の直鎖のアルキル基で置換されてもよい炭素数1～8のアルキレンを形成する。)を示す。]を示す。}

で表わされるアリールメチルアミン誘導体又はその塩を必要に応じ、脱酸剤の存在下反応させることを特徴とする請求項1に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩の製造法。

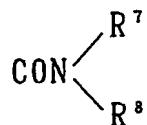
6. 一般式 (IB-a)



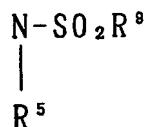
{式中、R¹は水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数3～4のアルケニル基又は(CH₂)_nCO₂R⁵(nは1～4の整数を、R⁵は水素原子若しくは炭素数1～4

の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。) を示す。

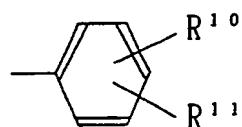
R^2 は $A^1 - Y^1$ (A^1 は炭素数 1 ~ 12 の直鎖又は分枝鎖のアルキレンを、 Y^1 は CO_2R^5 (R^5 は前記に同じ。)、シアノ基、 OR^6 (R^6 は水素原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくはフェニル基を示す。) 又はいずれの位置で置換してもよいチエニル基又はピリジル基、



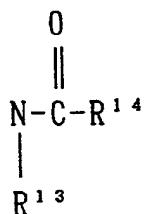
(R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数 3 ~ 8 の環状アルキル基、フェニル基若しくはいずれの位置で置換してもよいチアゾリル基又はチアジアゾリル基を示すか、 R^7 及び R^8 が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はフェニル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成するか、窒素原子と共にモルフォリン環を形成する。)、



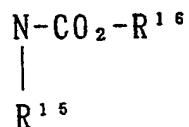
(R^5 は前記に同じ、 R^9 は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基若しくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す。)、



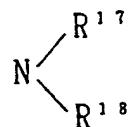
(R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、 OR^5 (R^5 は前記に同じ。)、 $NHSO_2R^9$ (R^9 は前記に同じ。) 又は $S(O)_mR^{12}$ (m は 0 ~ 2 の整数を、 R^{12} は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。) を示す。但し、 R^{10} 及び R^{11} は同時に水素原子を示すことはない。)、



(R^{13} は水素原子を、 R^{14} はフェニル基を示すか、 R^{13} 及び R^{14} が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、

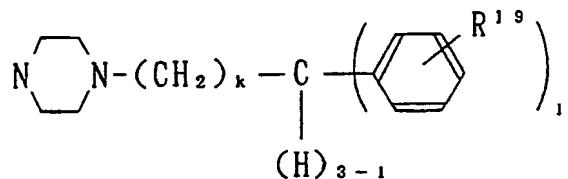


(R^{15} は水素原子若しくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を、 R^{16} は炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{15} 及び R^{16} が一緒になって炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、

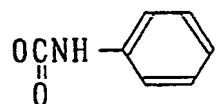


(R^{17} 及び R^{18} はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示すか、 R^{17} 及び R^{18} が一緒になって炭

素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 8 のアルキレンを形成する。)、



(1 は 1 又は 2、 k は 0 ~ 3 の整数を、 R¹⁹ は水素原子又はハロゲン原子を示す。) 又は

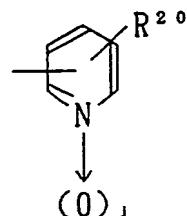


を示す。] を示すか；又は A² - Y² (A² は酸素原子と Y² を結ぶ炭素鎖が炭素数 1 個の場合を除く炭素数 1 ~ 3 の直鎖のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2 ~ 10 のアルキレンを示し、 Y² はフェニル基を示す。) を示す。

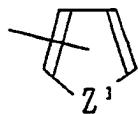
R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に水素原子若しくは炭素数 1 ~ 3 の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を示す。

X³ は塩素原子又は臭素原子を示す。

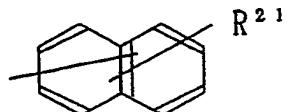
Ar は



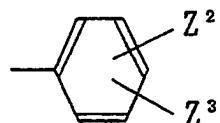
(j は 0 又は 1 を、 R²⁰ は水素原子、 ハロゲン原子又は OR¹² (R¹² は前記と同じ。) を示す。) 、



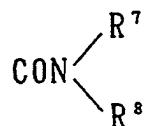
(Z¹は酸素原子又は硫黄原子を示す。)、



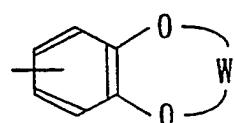
[R²¹ は水素原子又はOR⁵(R⁵は前記と同じ。) を示す。] 又
は



[Z²及びZ³はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素
数1～4の直鎖又は分枝鎖のアルキル基、OR²²(R²²は水素
原子若しくは炭素数1～8の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を
示す。)、O-A¹-Y³(A¹は前記と同じ、Y³は炭素数1～4
の直鎖又は分枝鎖のアルキル基又はハロゲン原子で置換され
ていてもよいフェニル基、CO₂R⁵、



を示す (R⁵、R⁷及びR⁸は前記に同じ。)。] 又はZ²及びZ³が
一緒になってベンゼン環と共に



(Wは炭素数1～3の直鎖アルキル基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキレンを形成する。)を示す。]を示す。}

で表わされる4-ハロ-5-アリールメチルアミノ誘導体と一般式〔IV〕



(式中、Mは金属原子を示す。)

で表わされる金属シアン塩を反応させ、4位の置換反応を行うことを特徴とする請求項1に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩の製造法。

7. 請求項1に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする抗血栓剤。

8. 請求項1に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする強心剤。

9. 請求項1に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする血管拡張剤。

10. 請求項1に記載の3(2H)-ピリダジノン誘導体及び可能な場合は薬学的に許容し得るその塩を有効成分とする抗SRS-A剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00517

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl⁵ C07D237/22, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 409/12,
409/14, 413/12, 413/14, 417/12, A61K31/50

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁷

Classification System	Classification Symbols
IPC	C07D237/22, 401/12-401/14, 403/12, 405/12, 409/12-409/14, 413/12-413/14, 417/12, A61K31/50

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹

Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	JP, A, 63-301870 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), December 8, 1988 (08. 12. 88) & US, A, 4978665 & EP, A, 275997	1-5, 7-10
P	JP, A, 2-256668 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), October 17, 1990 (17. 10. 90) & EP, A, 376079 & CA, A, 2004538	1-5, 7-10

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"g" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

July 8, 1991 (08. 07. 91)

Date of Mailing of this International Search Report

July 29, 1991 (29. 07. 91)

International Searching Authority

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/ 00517

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. CL ^a C07D 287/22, 401/12, 401/14, 408/12, 405/12, 409/12, 409/14, 418/12, 418/14, 417/12, A61K 81/50		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D 287/22, 401/12-401/14, 408/12, 405/12, 409/12-409/14, 418/12-418/14, 417/12, A61K 81/50	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の ※ カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 68-801870 (日産化学工業株式会社), 8. 12月. 1988 (08. 12. 88) & US, A, 4978665&EP, A, 275997	1-5.7-10
P	JP, A, 2-256668 (日産化学工業株式会社), 17. 10月. 1990 (17. 10. 90) & EP, A, 876079&CA, A, 2004538	1-5.7-10
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 08. 07. 91	国際調査報告の発送日 29.07.91	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 唐戸光 唐戸	4 C 6 5 2 9

THIS PAGE BLANK (USPTO)